Lane Medical Library

EIN BEITRAG ZUR BEURTEILUNG

DER

HYPNOTISCHEN WIRKUNG DES HEDONAL

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE IN DER MEDIZIN UND CHIRURGIE

WELCHE MIT

GENEHMIGUNG DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT

HALLE-WITTENBERG

AM FREITAG DEN 1. MÄRZ 1901, MITTAGS 1 UHR

ÖFFENTLICH VORTRAGEN WIRD

WILHELM STERNBERG

APPROB. ARZT AUS ~~GHAZEPORE (OST-INDIEN)~~

HALLE A. S.

DRUCK VON EHRHARDT KARRAS

1901

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Halle.

Referent: Prof. von Mering

Harnack
d. Z. Dekan.

Meiner guten Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153712_0485

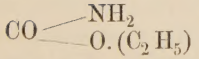
Nachdem die chemisch-pharmaceutische Industrie eine Zeit lang das Gebiet der Antipyretica und Hypnotica mit besonderer Vorliebe zum Bauplatz ihrer synthetischen Konstruktionsversuche erwählt und hier auch therapeutisch Brauchbares geleistet hatte, schien sie dieses Feld als nicht weiter bebaubar gänzlich brach liegen lassen zu wollen. Boten doch die Antiseptica, mehr noch die künstlichen Nährpräparate reichliche Gelegenheit zu immer neuen vielversprechenden Kombinationen, bei denen man wirklich nicht weiss, ob man die Kunst der chemischen Konstitution oder die Künstlichkeit der Namen-Komposition mehr bewundern soll. Die scheinbare Neuinangriffnahme jenes Gebietes nun in den letzten Jahren durch die beiden Hypnotica Dormiol (1898) und Hedonal (1899) bedeutet aber nur eine Anknüpfung an die früheren Leistungen: denn Dormiol ist nur eine Verbindung resp. Mischung von Chloral mit Amylenhydrat und Hedonal eine Modifikation des schon im Jahre 1885 von Schmiedeberg empfohlenen Urethan.

Dieses Urethan, näher Aethyl-Urethan, ein verhältnismässig schwaches Hypnoticum, legte den auch bereits von Schmiedeberg ausgesprochenen Gedanken nahe, man könne eine Verstärkung seiner schlafmachenden Wirkung erzielen durch Einführung höherer Alkoholradikale an Stelle des Aethyls; ähnlich wie durch Ersatz einer Methyl- durch eine Aethylgruppe aus dem Codeïn (Methyl-Morphin) das stärkere Dionin (Aethyl-Morphin), oder aus dem Sulfonal das mindestens ebenso starke, aber zugleich unschädlichere Trional gewonnen wurde. Die in dieser Richtung von Dreser und Bonhoeffer angestellten Versuche führten 1899 zu dem Ergebnis, dass ein höher substituiertes Urethan, das Hedonal, den Klinikern und Ärzten zur Erprobung am Menschen übergeben werden konnte.

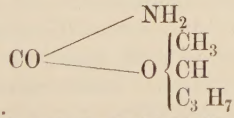
Die synthetische Ableitung des Hedonals aus dem Urethan erhellt am besten aus folgenden Formeln (welche wir der Arbeit von Nawratzki-Arndt entlehnen):

Kohlensäure.

Carbaminsäure.

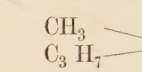


Aethylester der Carbaminsäure = Urethan.



Methyl-Propyl-Carbinol-Urethan = Hedonal.

Es handelt sich also um „ein Aethylurethan, dessen Aethylrest durch das Radikal eines Pentylalkohols, des Methylpropylcarbinols

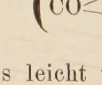


ersetzt ist“ (Goldmann S. 2).

Hedonal in Substanz ist ein weisses krystallinisches Pulver. Sein Geruch ist ohne charakteristische Besonderheit. Die hier und da in den Referaten gebrauchte Bezeichnung „aromatischer Geruch“ (vgl. Foerster, Raimann) ist meines Erachtens zu unbestimmt und auf zu viele Substanzen anwendbar. Sein Geschmack wird als „eigentümlich brennend, pfefferminzartig“ (Nawratzki-Arndt), „schwach an Menthol erinnernd“ (Prospekt, Foerster), „[in wässriger Lösung] ausserordentlich stark an Pfeffermünze erinnernd“ (Goldmann) beschrieben; mir erscheint er scharf und brennend. Sein Schmelzpunkt, welcher für die Reinheit des Präparates massgebend ist, liegt bei 76°; sein Siedepunkt bei 215° (Goldmann S. 6). Seine Löslichkeitsverhältnisse sind weit weniger günstig als die des Aethylurethans: während dieses in Wasser und Alkohol gut löslich ist, ist Hedonal nur in kochendem Wasser leicht löslich, ebenso in absolutem Alkokol (Raimann) und auch noch in 50% Alkohol (Nawratzki-Arndt); dagegen ist Hedonal in kaltem Wasser unlöslich und bleibt in Wasser von menschlicher Körpertemperatur nur zu ungefähr 1% in Lösung (Prospekt, Nawratzki-Arndt). Diese Schwerlöslichkeit ist übrigens eine allen höher substituierten Urethanen gemeinsame Eigenschaft. Hervorzuheben ist, dass alle Hedonal-Lösungen den Eigengeschmack des Mittels deutlicher als das trockene Pulver beim Einnehmen erkennen lassen (Nawratzki-Arndt, Raimann, Goldmann).

Bei der Abkunft der Urethane von der Carbaminsäure

ist deren Umwandlung in Harnstoff, Carbamid



im tierischen Organismus leicht verständlich. Nach Dreser (S. 1) verbrennt denn auch Aethylurethan im Verlaufe des Stoffwechsels schliesslich zu Kohlensäure, Wasser und Harnstoff. Für Methylpropylcarbinolurethan ist der schliessliche Übergang in dieselben Stoffwechselendprodukte ebenfalls am wahrscheinlichsten, nachgewiesen durch das Tierexperiment ist er noch nicht; und am Menschen wird er wohl, wie Goldmann (S. 6) ausführt, überhaupt nicht „stringent“ nachweisbar sein: denn 2 g Hedonal (die übliche Dosis) entsprechen nur etwa 0,45 g Harnstoff. Ein solches Plus ist aber zu gering, als dass es bei einer täglichen Harnstoff-

produktion von durchschnittlich 30 g, selbst bei Stickstoffgleichgewicht, als etwas ungewöhnliches angerechnet werden könnte. Die Annahme Goldmanns jedoch, dass wahrscheinlich „im Hedonalurin gerade wegen der Diurese während und nach der Schlafperiode wesentlich mehr Harnstoff als 0,45 g erscheinen werden", beruht auf einer irrtümlichen Voraussetzung, sofern die beim Tierversuche beobachtete „sehr bemerkenswerte Steigerung" der Harnsekretion während des Hedonalschlafes (Dreser, S. 4/5) beim Menschen nur ganz ausnahmsweise auftrat (Foerster, Neu).

Bevor wir nun uns die Wirkungen des Hedonals auf den menschlichen Organismus vergegenwärtigen, wird es zweckmässig sein, einige grundlegende Fragen zu erörtern, von deren Beantwortung die gerechte Beurteilung eines neuen Schlafmittels abhängt.

Tritt ein neues Arzneimittel, noch dazu mit besonderen Ansprüchen auf, so erhebt sich von selbst die Frage: genügten die bisher vorhandenen Mittel den Ansprüchen der Therapie noch nicht? Dies führt wiederum zu den weiteren Fragen: welche Anforderungen können überhaupt an ein derartiges Mittel gestellt werden? und inwieweit kann man die Erfüllung dieser Anforderungen bei der Erprobung des neuen Mittels kontrollieren?

Nach Nawratzki-Arndt sind „die Anforderungen, welche man an ein gutes Hypnoticum zu stellen berechtigt ist, folgende:

1. Schnelle und sichere Wirkung.
2. Guter Geschmack.
3. Löslichkeit in verwendbaren Medien.
4. Die Möglichkeit, das Mittel nötigenfalls subcutan anzuwenden.
5. Fehlen übler subjektiver und objektiver Nebenwirkungen, auch bei längerem Gebrauche.
6. Nicht zu hoher Preis."

Raimann verlangt von dem idealen Hypnoticum: „dass es prompt und zuverlässig einen Schlaf herbeiführt, der dem natürlichen möglichst gleichkommt, ohne dass sich die Wirksamkeit des Mittels bei längerem Fortgebrauche rasch erschöpfte"; auch das „Fehlen unangenehmer oder schädlicher Neben- und Nachwirkungen" wäre zu fordern; „schliesslich müsste das Präparat leicht darzureichen sein."

Man sieht, dass die Autoren, welche überhaupt die Frage nach dem idealen Hypnoticum aufgeworfen haben, offenbar um daran einen Massstab für die Beurteilung eines neuen Schlafmittels zu gewinnen, im wesentlichen übereinstimmen und zum Teil sich ergänzen. Sie verlieren aber kein Wort über das Verhältnis der einzelnen Anforderungen zu einander bezw. über die Wertigkeit derselben. Meines Erachtens wenigstens wird man die numerische Aufzählung der einzelnen Punkte bei Nawratzki-Arndt unmöglich als Rangskala auffassen dürfen, sonst müsste ein so wichtiger Punkt wie das „Fehlen übler subjektiver und objektiver Nebenwirkungen, auch bei längerem Gebrauche" schon an früherer Stelle

(als unter 5) genannt worden sein, allermindestens nicht erst hinter der zwar recht wünschenswerten, aber doch nicht unentbehrlichen „Möglichkeit, das Mittel nötigenfalls subcutan anzuwenden."

Man wird gut thun, die Reihenfolge der einzelnen Punkte möglichst nach praktischen Gesichtspunkten zu bestimmen.

Da ist nun nicht zu verkennen, dass bei der praktischen Verwendung eines Arzneimittels sein Preis wenn auch nicht die Ausschlag gebende, so doch sicher eine hochbedeutsame Rolle spielt. Nur wenn das betr. Mittel allgemein anerkannte hervorragende Heilkräfte besitzt, wie z. B. das Behringsche Diphtherieheilserum, verliert der Kostenpunkt an Wichtigkeit. Damit ist jedoch nicht etwa gesagt, dass der praktische Arzt diese Rücksicht zum leitenden Gesichtspunkt seiner Ordinationen wählen soll. Aber unbestreitbar ist und bleibt, dass jedes Mittel von ungefähr oder nahezu der gleichen Wirksamkeit wie ein anderes, diesem Mittel im Konkurrenzkampfe überlegen sein wird, wenn es den Vorzug der Billigkeit besitzt.

Nicht minder wichtig als der Preis sind ferner für die praktische Verwendung Geruch und Geschmack des Mittels. Ein Mittel, welches den Patienten für einige Zeit nach dem Einnehmen mit einer Atmosphäre von Schwefelwasserstoff- oder Knoblauchdüften umhüllt, hat wenig Aussicht auf allgemeine Verwendung trotz sonstiger guter Eigenschaften. Geruchlosigkeit und Geschmacklosigkeit sind deshalb höchst wünschenswerte Vorzüge für ein neues Mittel, insbesondere auch für ein Schlafmittel, denn Aufreizung der Geruchs- und Geschmacksnerven könnte recht wohl möglicherweise den Eintritt des Schlafes verzögern: so wie umgekehrt z. B. kräftige Riechmittel als Reizmittel der Geruchsnerven dazu dienen können, Ohnmächtige oder Narkotisierte aus ihrem Schlafzustande zu erwecken.

Dasjenige Schlafmittel, welches den Eintritt des Schlafes in allen Fällen von Schlaflosigkeit (gleichgültig, ob deren Ursache nachweisbar ist oder nicht) herbeiführte, würde alsbald souveräne Herrschaft erlangen. Aber gerade diese so überaus wichtige Forderung ist auch die schwerste. Denn hier kommt der unberechenbare Faktor der Individualität des Kranken zur vollen Geltung: er bedingt das gar nicht seltene, meist unerklärliche Versagen eines sonst wirksamen Mittels bei gewissen Personen und unter gewissen Umständen.

Eben in dieses Gebiet subjektiver Beziehungen und Einflüsse gehören zum Teil die übeln Neben- und Nachwirkungen, welche sich an den (namentlich längere Zeit fortgesetzten) Gebrauch eines Schlafmittels anschliessen können: z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlafsucht, Betäubung u. a. m. Soweit diese Erscheinungen auf der subjektiven Beschaffenheit des Kranken beruhen (was doch gar nicht leicht festzustellen ist), sind sie bis zu einem gewissen Grade unvermeidlich und daher entschuldbar. Jedenfalls ist es wünschenswert, dass auch durch den längeren Gebrauch eines Schlafmittels unter keinen Umständen objektiv nachweisbare und womöglich auch keine rein subjektiven Neben- und Nachwirkungen hervorgerufen werden.

Der Schlaf, welcher dem widerstrebenden Organismus durch das Schlafmittel gewissermassen aufgezwungen wird, soll den gewaltsamen Charakter dieses Ursprungs durch nichts verraten, sondern dem natürlichen Schlafe möglichst ähnlich sein. Das Einschlafen soll sich als ein allmählicher Übergang aus dem vollkommen klaren bewussten Wachzustande in einen noch nicht bewusstlosen, aber unbesinnlichen, unklaren Dämmerzustand vollziehen, so dass der Mensch in diesem Zustande durch den eigentlichen Schlaf ohne es zu wissen überrascht wird. Stundenlanges Wachliegen oder ein durch wirre Träume bezw. jähes Aufschrecken aus dem Traume unterbrochener Halbschlaf oder gar Aufregungszustände: vor dem Eintritt des wirklichen Schlafes, sollen völlig ausgeschlossen sein. Ein ruhiger, möglichst traumloser, fester Schlaf soll dann dem Schläfer die gewünschte Erholung und Erquickung bringen, sodass beim Erwachen das behagliche Gefühl, völlig ausgeschlafen zu haben, d. h. das Gefühl völliger körperlicher und geistiger Erfrischung vorherrscht. Auch bei weitgehendster Berücksichtigung individueller Verhältnisse soll der künstliche Schlaf, wenn anders er dem natürlichen gleichkommen soll, mindestens sechs und nicht länger als acht Stunden dauern.

Neben diesen hauptsächlich massgebenden Anforderungen an das ideale Hypnoticum sind noch einige andere beinahe ebenso wichtige Forderungen aufzustellen.

Vor allem sind hier die Löslichkeitsverhältnisse in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen. Ein in Wasser leicht lösliches (nicht ätzendes) Schlafmittel kann von den verschiedensten Applikationsstellen aus: sei es per os oder per clysma oder auch womöglich subcutan in den Körper eingeführt werden. Von einem gut löslichen Schlafmittel kann man ohne Unbequemlichkeit für den Patienten nötigenfalls grössere Dosen verabreichen als von einem schwer- oder gar unlöslichen. Die Löslichkeit (natürlich nicht allein, sondern im Bunde mit der Geruch- und Geschmacklosigkeit) ermöglicht auch die von Raimann geforderte leichte Darreichungsform des Hypnoticum, „so dass es entsprechend dem Krankenmateriale, bei dem Schlafmittel vielfach zur Anwendung kommen — Psychosen, in unauffälliger Weise ohne, resp. auch gegen den Willen der Patienten gegeben werden könnte“ (z. B. in der Abendsuppe).

Ebensowenig wie die hypnotische Wirkung des Schlafmittels am nächsten Tage noch fortdauern darf, soll sie sich erst recht nicht etwa noch auf die folgende Nacht oder auf längere Zeit fortsetzen, da man sonst erst jedesmal feststellen müsste, ob und wann die frühere Wirkung erloschen ist, ehe man die Anwendung des Mittels wiederholen dürfte.

Noch weniger aber darf eine Gewöhnung des Organismus an das Schlafmittel zu befürchten sein: weder in dem Sinne, dass binnen kurzem immer höhere Dosen zur Erzielung des Schlafes nötig werden, noch auch in dem weit schlimmeren Sinne, dass der Gebrauch des Schlafmittels dem Organismus unentbehrlich wird.

Endlich wäre noch ein pium desiderium, dass die Dosis efficax des Hypnoticum weder zu gross noch zu nahe der Dosis

toxica bezw. letalis benachbart wäre, damit schon hierdurch eine Vergiftung aus dem Bereiche der Möglichkeit thunlichst hinausgerückt würde.

Das ideale Hypnoticum, welches diesen sämtlichen Anforderungen gerecht würde, besitzen wir noch nicht. Ob diese Behauptung, welche sowohl von Männern, die eine mehr als zwanzigjährige Erfahrung auf dem Gebiete der Schlafmittel besitzen (v. Mering, Th. M. 1896, S. 430), als auch von den über keine so lange und reiche Erfahrung verfügenden Beurteilern des Hedonals (Nawratzki-Arndt, Raimann) übereinstimmend aufgestellt wird, zu Recht besteht, soll uns ein kurzer Überblick über die Eigenschaften der gebräuchlichen Schlafmittel, insofern sie jenen idealen Anforderungen ent- oder widersprechen, klar machen.

Zunächst ist, wie oben schon angeführt, von vorn herein zu betonen, dass kein einziges der gebräuchlichen Hypnotica in allen Fällen von Schlaflosigkeit sich bewährt. Nehmen wir z. B. das älteste Hypnoticum überhaupt, das Opium, und das älteste der modernen Hypnotica, das Morphium, so ist es eine bekannte Thatsache, dass „manche Menschen auf Opium Schlaf bekommen, die auf Morphin nicht schlafen können“ (Cloetta-Filehne, Lehrb. 9. Aufl. S. 37).

Morphin hätte sonst wohl den meisten Anspruch auf den Titel des idealen Schlafmittels, vor allem weil es den ungeheuren Vorzug besitzt, Schlafmittel und zugleich schmerzstillendes Mittel zu sein. Diese schmerzlindernde Eigenschaft wird bei allen Hypnoticis im engeren Sinne vermisst (Wunderlich, S. 1412). Sehr wertvoll sind auch die gute Löslichkeit des Morphin in Wasser, seine Wirksamkeit schon in recht kleinen Mengen und seine Tauglichkeit zur subcutanen Injektion. Nicht verschwiegen werden dürfen aber seine Gefährlichkeit bei Zuständen von wahrer Herzschwäche (Jastrowitz, S. 675) sowie die fast regelmässigen Folgeerscheinungen des Morphingebrauchs: Stuhlverstopfung und Appetitverminderung. Was hat dies alles aber zu bedeuten gegenüber der furchtbaren Gefahr des Morphinismus, dieser chronischen Vergiftung, die nicht zum wenigsten durch die allzu grosse Annäherung der Dosis toxica an die Dosis efficax bedingt ist, so dass im Falle der Notwendigkeit einer Steigerung der Dosis (und wie bald kann diese bei der raschen Gewöhnung an Morphin eintreten!) die erlaubte Grenze bald erreicht bezw. überschritten ist. So begreift man sehr wohl die an manchen Krankenhäusern eingeführte erhebliche Einschränkung des Morphiumgebrauchs nach dem Grundsatz: „Morphium wird verabreicht, wo es nötig ist, nicht als Mittel gegen Alles“ (Münch, med. W. 1889, S. 800).

Chloralhydrat, ein Jahrzehnt lang in seiner Alleinherrschaft unbestrittenes Schlafmittel, verriet jedoch allmählich so viel unangenehme Eigenschaften, dass es bereits im Jahre 1883 von Harnack dahin beurteilt wurde: „gegenwärtig kann man beinahe zweifeln, ob es überhaupt zweckmässig ist, das Chloralhydrat als Heilmittel beizubehalten“ (Lehrb. S. 586). Wenn es seinen Platz dennoch

bis auf den heutigen Tag im Arzneischatz behauptet hat, so beweist dies, dass seine guten Eigenschaften nicht übertrieben sind, sondern Anerkennung verdienen. Vor allem wird die „Promptheit und Intensität" seiner Wirkung gerühmt (Jastrowitz, S. 675). Nach einer mittleren Dosis (1,5—2,0 g) tritt beim gesunden Menschen sehr bald, „zuweilen schon nach 4—5 Minuten", hochgradige Ermüdung und Schläfrigkeit mit Übergang in einen ruhigen, festen, mehrstündigen Schlaf ein (Langgaard, RE³ Bd. IV, S. 508). Und „bei der weitaus grössten Zahl der Schlaflosen, bei den heftigsten Deliranten kann durch grössere Dosen, die man der Vorsicht wegen in refracta 3 g + 1 + . . reicht, Schlaf erzwungen werden" (Jastrowitz, S. 675). Ebenso unbestreitbar ist seine krampfstillende Wirkung: bei Strychninvergiftung, bei Tetanus, bei Epilepsia nocturna, bei Chorea, bei Eklampsie. Nicht minder unbestreitbar ist aber leider die Gefährlichkeit des Chloralhydrat, welche entsprechend der durch grössere Dosen erzielten Promptheit der Wirkung zunimmt. Jastrowitz (S. 675) rät: „Kranke, welche davon über 4 g erhalten haben, sollte man nicht ohne Aufsicht lassen." Diese Vorsichtsmassregel ist wohl mit demselben Recht schon auf diejenigen Kranken anwendbar, welche 3 g Chloralhydrat erhalten haben. Schwebt doch über diesen Kranken immer die drohende Gefahr der Herz- oder Respirationslähmung infolge der verhängnisvollen Einwirkung des Mittels auf das vasomotorische Centrum und auf das Herz selbst sowie auf das Atmungscentrum, weshalb ja auch Chloralhydrat namentlich bei Herz- und Gefässkrankheiten kontraindiziert ist. Unvorteilhaft sind der stechende Geruch, der bittere kratzende Geschmack, die Reizwirkung auf die Magenschleimhaut, die Unausführbarkeit der subcutanen Injektion „wegen der Gefahr der Abscessbildung" (Harnack, Lehrbuch. S. 596). Schliesslich ist auch durch den längeren Gebrauch dieses Schlafmittels eine chronische Vergiftung, der Chloralismus, möglich: trotzdem die Angewöhnung von Chloralhydrat längst nicht so schnell erfolgt als die des Morphium. Immerhin ist diese Vergiftung häufig genug, um ernsten Beurteilern sogar als Grund zum staatlichen Einschreiten zu erscheinen: „Die Gesetzgebung, die sich mit dem Alkoholismus befasst, kann den Morphinismus, den Chloralismus und ähnliche Zustände nicht vernachlässigen" (Lewin, Nebenwirkungen. 2. Aufl. S. 141).

Paraldehyd, der (weil er kein Herzgift ist) zuerst erfolgreich aufgetretene Rivale des Chloralhydrat, teilt mit diesem die Untauglichkeit zur subcutanen Injektion, die Reizwirkung auf die Magenschleimhaut (ja er besitzt sie eher in noch höherem Grade); ebenso in grösseren Dosen die lähmende Einwirkung auf das Atmungscentrum. Sehr erschwerend für seinen Gebrauch, namentlich in der Privatpraxis, sind der unangenehme Geruch und Geschmack. Die Ausatmungsluft riecht sowohl bei der Anwendung des Mittels per os als auch bei der Anwendung per clysma während der nächsten 24 Stunden oft so stark nach Paraldehyd, „dass ein einziges Individuum die Luft eines ganzen Krankensaals unerträglich macht" (Langgaard, RE³ Bd. XVIII, S. 231). Die meist rasche

Gewöhnung an das Mittel erfordert entweder baldige Steigerung der Dosen oder aber zeitweiliges Aussetzen des Mittels. Ein dem Morphinismus und Chloralismus ähnlicher Zustand ist jedoch glücklicherweise, wohl infolge des selteneren Gebrauchs des Mittels und infolge der häufigen Toleranz auch gegen grössere Dosen, eine ziemliche Seltenheit. Aber die Notwendigkeit grösserer Dosen (4—6 g) zur Erzielung des Schlafes ist schon an und für sich kein geringer Übelstand im Verhältnis zum Chloralhydrat. Rechnet man dazu, dass der Schlafeintritt nicht immer prompt erfolgt, dass der Paraldehyd-Schlaf „leiser ist als der durch Chloralhydrat erzeugte“ (Jastrowitz, S. 676) und dass üble Nachwirkungen am nächsten Morgen wie z. B. Diarrhoeen, Kopfschmerzen, Schwindel, Brechreiz nicht selten sind, so versteht man, dass Paraldehyd auf die Dauer dem Chloralhydrat keinen grossen Abbruch hat thun können. Endlich ist Paraldehyd auch kein ungefährliches Mittel, denn nach langdauerndem Gebrauche kann es zu starken Eiweisszerfall herbeiführen und möglicherweise sogar eine Schädigung der roten Blutkörperchen bewirken.

Amylenhydrat, als Ersatzmittel für Paraldehyd durch v. Mering in die Praxis eingeführt, hat sich als solches entschieden bewährt, so dass es in die Pharmakopoea germanica aufgenommen worden ist, trotzdem ihm gleich nach seinem Auftreten in dem Sulfonal ein sehr mächtiger Konkurrent erwuchs. Seine Vorzüge sind erst recht gewürdigt worden, als man sich davon überzeugte, dass auch das Sulfonal kein tadelloses Schlafmittel sei. Ebenso wie das Paraldehyd ist es frei von den schädlichen Einwirkungen auf Herz und Blutdruck, welche den Ruhm des Chloralhydrat so sehr beeinträchtigen. An Promptheit und Schnelligkeit, leider aber nicht auch an Intensität seiner Wirkung kommt es dem Chloralhydrat beinahe gleich (Jastrowitz, S. 698). Geschmacklich wird es von der Mehrzahl der Patienten dem Paraldehyd vorgezogen; sein Geruch ist nicht widerwärtig und ebensowenig verleiht es der Ausatmungsluft jenen „odeur désagréable et persistante, rappelant celle des ivrognes“, der für Paraldehyd so charakteristisch, aber für die Umgebung des Pat. ebenso unerfreulich ist. Überlegen ist es dem Paraldehyd auch durch die Niedrigkeit seiner zum Eintritt des Schlafes erforderlichen Dosen (2—3 g), welche in der Mitte zwischen denen des Chloralhydrat (1—2 g) und denen des Paraldehyd (3—5 g) liegen. Nachteilig sind seine Untauglichkeit zur subcutanen Injektion und seine Reizwirkung auf die Schleimhäute, mit denen es in Berührung kommt. Ein „Amylenhydratismus“ existiert, trotz der leichten Gewöhnung an das Mittel, ebensowenig wie dieses Wortungetüm.

Kaum hatte das Amylenhydrat den Wettkampf mit dem Chloralhydrat und Paraldehyd begonnen, so wurde es, wie schon erwähnt, bedrängt durch das Sulfonal: ein Schlafmittel, welches längere Zeit als die gesuchte Panacee gegen jegliche Form quälender Schlaflosigkeit gepriesen wurde (wie sonst wohl nur noch das Chloralhydrat seiner Zeit). Schon seine völlige Geruch- und Geschmacklosigkeit verliehen ihm ein bedeutendes Übergewicht über

seine Gegner; dazu kam die geringe Höhe seiner mittleren Dosen (1—2 g), welche völlig mit denen des Chloralhydrat übereinstimmten: ferner die grosse Ähnlichkeit des Sulfonal-Schlafes mit dem natürlichen sowohl hinsichtlich der Art als auch hinsichtlich der Dauer: die Abwesenheit jedweder schädigenden Einwirkung auf Herz, Blutdruck, Atmungs- und vasomotorisches Centrum und Verdauungsapparat. Leider wurde aber auch hier der Traum, dass das ideale Schlafmittel gefunden sei, durch die Zeit wieder zerstört. Die Schwerlöslichkeit des Sulfonals; seine langsame Resorption; seine langsame Wiederausscheidung aus dem Organismus; seine cumulierende Wirkung: der nicht selten verzögerte Eintritt des Schlafes (erst nach ein bis drei Stunden oder womöglich erst am anderen Tage [Lewin l. c. S. 148]); die schweren Störungen des Allgemeinbefindens, welche sich in dem Auftreten von Haematoporphyrin im Urin kundgaben; endlich die auch hier bei längerem Gebrauche drohende Gefahr der chronischen Sulfonalvergiftung, des Sulfonalismus: das alles waren schwerwiegende Nachteile, welche, allmählich der Beobachtung sich aufdrängend, die überschwänglichen Anfangserwartungen auf ein bescheideneres Maass zurückdrängten.

Zur Beseitigung jener Übelstände wurde das **Trional**, ein modificiertes Sulfonal (vgl. Einleitung), empfohlen. Es war „auf empirischem Wege als ein Körper erkannt worden, welcher die wertvollen Eigenschaften des Sulfonals in höherem Masse als dieses besitzt, dabei aber die oben genannten störenden Wirkungen gar nicht oder doch in schwächerem Grade hervorruft“ (Th. M. 1896, S. 422). „Rascher Eintritt der Wirkung, zuverlässiger Effekt, schnelleres Abklingen der Wirkung zeichnen es vor dem Sulfonal aus“ (ebda. S. 423). Die Kleinheit der für gewöhnlich nicht zu überschreitenden Dosen (1,0—1,5 g) übertrifft sogar um ein geringes die von Sulfonal und Chloralhydrat (1,0—2,0). Gefahrlos freilich ist auch dieses Schlafmittel nicht, denn bei längerer ununterbrochener Anwendung ist die Möglichkeit einer Nephritis und Haematoporphyrinurie (Kunkel, Handbuch d. Vergift. Bd. I, S. 481) nicht ausgeschlossen. Mit Berücksichtigung dieser Unvollkommenheiten aber darf man wohl dem Urteile v. Merings im ganzen zustimmen: „unter den gegenwärtig vorhandenen Schlaf- und Beruhigungsmitteln darf für einen grossen Teil aller in Betracht kommender Fälle dem Trional der erste Platz zugesprochen werden“ (Th. M. 1896, S. 430). Damit übereinstimmend lautet das Urteil eines Psychiaters wie v. Krafft-Ebing: „das Trional hat das Sulfonal entbehrlich gemacht“ (Lehrb. d. Psychiatrie 6. Aufl. S. 263). Ist so zwar das Trional ein relativ vollkommenes Schlafmittel, weil es „die Respiration, den Stoffwechsel und bestimmte Organe nicht ungünstig beeinflusst, so ist damit doch nicht erwiesen, dass es das oft gesuchte ideale Schlafmittel ist“ (Th. M. 1896, S. 430). Wenn wir nun auch dem Pessimismus v. Merings hinsichtlich dieses gesuchten Schlafmittels („Nach meiner Auffassung giebt es ein solches ideales Schlafmittel nicht und es wird ein solches wohl in Zukunft auch schwerlich aufgefunden werden [ebda. S. 430])

nicht beipflichten können, so hat uns doch der Überblick über die brauchbaren Schlafmittel und ihre Schicksale zur Genüge eingeschärft, wie vorsichtig man bei der Beurteilung eines jeden neuen Schlafmittels, welches mehr als seine Vorgänger zu leisten beansprucht, verfahren muss, um vor Enttäuschungen nach anfänglichen übertriebenen Erwartungen bewahrt zu bleiben.

Bei den Beobachtungen der Wirkungsweise des neuen Schlafmittels sowie bei dem abschätzenden Schlussurteil muss man sich die Fehlerquellen vergegenwärtigen, aus welchen eine Trübung der gewonnenen Resultate entspringen kann. Lenz, der einzige Referent über Hedonal, der vor der Besprechung desselben auf jene Fehlerquellen aufmerksam macht (und auf dessen Referat verwiesen werden muss) unterscheidet drei Gruppen:

I. Gruppe: die mangelhafte Kontrole des Schlafes von seiten des Wartepersonales.

II. Gruppe: die unvermeidlichen störenden Einflüsse der Aussenwelt.

III. Gruppe: der Organismus des Patienten selbst.

Man kann sich mit dieser Einteilung sowie auch mit den Einzelausführungen von Lenz im wesentlichen einverstanden erklären. Ergänzend ist noch einiges zu bemerken.

Die Lenz'sche Behauptung: „die genaueste Beobachtung kann eigentlich nur ein Selbstversuch liefern" bedarf unbedingt des einschränkenden Zusatzes: „bei eigener Schlaflosigkeit". Denn ein nächtlicher Selbstversuch bei sonst gesundem normal langem und tiefem Schlafe hat für die Beurteilung der schlaferzeugenden Wirkung des Hypnoticum so gut wie keinen Wert, da dieses ja höchstens den tiefen Schlaf noch tiefer machen (wie ist aber darüber eine Selbstkontrolle möglich!) und allenfalls ihn verlängern könnte. Letzteres festzustellen liegt aber kein triftiger Grund vor, denn unsere oben aufgestellte Anforderung an die Länge des künstlichen Schlafes begnügt sich mit einer sechs- bis achtstündigen Dauer wie sie ungefähr dem normalen Schlafe eigen ist. Eine gewisse Berechtigung dagegen hat der Selbstversuch am Tage: zur Feststellung der absoluten Intensität der Wirkung des Schlafmittels, insofern die Versuchsperson (z. B. am Morgen nach einer guten Nachtruhe) hinsichtlich des Nichtschlafenkönnens (aber durchaus nicht hinsichtlich der übrigen den Schlaf begünstigenden oder erschwerenden Umstände) sich in entsprechender Lage befindet wie etwa ein schlafloser Kranker. Hier kann aber die Autosuggestion, „unter der (wie Lenz betont) selbst die ärztliche Beobachtung des eigenen Schlafes empfindlich leidet", dem Experimentator in Absicht auf die gewünschten bezw. unerwünschten Resultate noch schlimmere Streiche als bei seiner Beobachtung Anderer spielen, da der Beobachter in diesem Falle zugleich Versuchsobjekt ist, so dass der täuschende Faktor der Subjektivität hier sich gewissermassen potenziert. Übrigens kann die ganze mögliche Intensität der schlaferzeugenden Wirkung des Hypnoticum auf diesem Wege

überhaupt nicht ermittelt werden, da alle Hypnotica ihre volle Wirksamkeit erst entfalten, wenn die übrigen den Eintritt des Schlafes begünstigenden Umstände gegeben sind. Ausserdem ist nie zu vergessen, dass die am gesunden Menschen gefundenen Resultate auf den Kranken ebensowenig schlechthin übertragen werden dürfen wie die Resultate des Tierexperiments auf den Menschen. Man wird also, um möglichst objektiv zu verfahren, jene Beobachtungen zweckmässiger an völlig ausgeschlafenen, sonst nicht an Schlaflosigkeit leidenden, anderweitig Kranken bezw. Rekonvalescenten, natürlich unter Anwendung aller notwendigen Vorsichtsmassregeln, anstellen.

Die Verschiedenheit der Urteile über die Wirkungen ein und desselben Schlafmittels bei schlaflosen Kranken erklärt sich nicht zum wenigsten aus dem Übelstande, dass man fast ausschliesslich auf die Selbstbeobachtungen und Aussagen der Kranken (neben denjenigen des Wartepersonals) angewiesen ist. Der in der Klinik wohnende Assistenzarzt ist wenigstens noch in der günstigen Lage, in dem einen oder anderen Falle nachts die Wirkung des Schlafmittels sowie Puls und Atmung kontrollieren zu können, der ausserhalb wohnende Volontär entbehrt diesen Vorteil.

Die Selbstbeobachtung des Kranken wird verschieden ausfallen, je nachdem er über Art und Zweck des Medikamentes unterrichtet ist oder nicht.

Weiss er nicht, dass er ein Schlafmittel bekommen hat, so wird er natürlich seine Aufmerksamkeit nicht auf die Zeit bis zum Schlafeintritt richten, er wird nicht oder nur sehr ungenau angeben können, zu welcher Zeit eine Unterbrechung des Schlafes stattgefunden, wie lange dieselbe angedauert hat, wann das Erwachen frühmorgens eintrat und dergleichen mehr. Selbstverständlich haben alle hierauf bezüglichen (womöglich bis auf die Minute genauen) Angaben der Kranken nur annähernden Wert. Angaben über die Minute des Schlafeintrittes sind fast immer unrichtig, da derselbe ja dem Kranken unbewusst erfolgt. Angaben des Kranken wie z. B., er habe kurz vor dem Einschlafen die Uhr des Krankensaales die und die Stunde schlagen hören, können auch nur manchmal zur genauen Festlegung jenes Zeitpunktes dienen. Denn es ist bekannt, wie häufig zwischen Schlaf und Wachen oder während des ersten Schlafes Täuschungen über die Zeit, namentlich aber über die Länge der Zeit, vorkommen: passiert es doch schon dem Gesunden nicht selten, dass er, z. B. nach einstündigem Schlafe durch einen später zu Bett gehenden Zimmergenossen aus dem Schlafe geweckt, glaubt, der nächste Morgen sei schon angebrochen und er müsse aufstehen. Sehr lehrreich für den Mangel jeglichen Sinnes für das Zeitmass während des Schlafes ist das bekannte Vorkommnis aus dem Leben Fichtes. Diesen gestrengen Philosophen übermannte während der nächtlichen Denkarbeit, nachdem er soeben die Zeit an seiner Taschenuhr abgelesen hatte, tiefer Schlaf. Während desselben glaubte er im Traume endlose Zeiträume mit einer Fülle von Ereignissen zu durchleben. Plötzlich erwachte er, sein Blick fiel auf die vor ihm liegende Uhr, und siehe da, der

Zeiger war erst um fünf Minuten weitergerückt. Bei so leicht möglicher Ungenauigkeit der Zeitschätzung ist es sehr wohl denkbar, aber für genaue Zeitangabe durchaus nicht unwesentlich, ob der Kranke unmittelbar, nachdem er die Uhr Voll schlagen gehört, eingeschlafen oder noch längere Zeit nur schläfrig bezw. halbschlafend gewesen, das Halb-Schlagen überhört hat und erst dicht vor dem nächsten Stundenschlage eingeschlafen ist: also eine Differenz um beinahe eine ganze Stunde.

Bei wiederholter Darreichung des Schlafmittels wird es wohl nur bei wenigintelligenten Kranken gelingen, den Charakter des Arzneimittels längere Zeit geheimzuhalten, da ihnen ja schon das bis ins Einzelnste gehende Interesse für ihren Schlaf auffallen muss, wozu dann die Aufklärung durch andere Kranke, welche das Schlafmittel schon einmal bekommen haben, oder vielleicht sogar Andeutungen des Wartepersonals hinzukommen. Die bei vielen psychisch Kranken zweckmässige und daher in Irrenanstalten gern angewendete heimliche Darreichungsform des Schlafmittels (vgl. oben) ist, wie schon erwähnt, natürlich nur möglich, wenn das Mittel leicht löslich, geruch- und geschmacklos ist; sie ist aber auch unter dieser Voraussetzung wenigstens in der inneren Klinik zu verpönen, da sie geeignet ist, das Misstrauen des Kranken gegen den Arzt zu erregen, wenn er hinterdrein die Absicht merkt, und ihn leicht zu falschen Aussagen (aus Rache für die Behandlung als unfreiwilliges Objekt) verleitet.

Ist der Kranke aber über Art und Zweck des Schlafmittels unterrichtet, so bleibt die Wirkung des Hypnoticum nicht unbeeinflusst von der Vorstellung, dass das eingenommene Mittel Schlaf bewirken müsse und bewirken werde. Diese Erwartung des Heilerfolges bezw. das Vertrauen auf ihn spielt ja bei allen therapeutischen Erfolgen eine nicht geringe Rolle, „bei suggestibeln Patienten“ sogar eine so grosse Rolle, dass man „mit Zuckerwasser, Salz oder anderen ganz indifferenten Körpern Schlaf erzielen kann, wenn man denselben nur die Versicherung giebt, dass das Mittel ganz neu und sehr wirksam ist“ (Lenz S. 2). So erwünscht unter Umständen diese Thatsache für die ärztliche Praxis ist, so erschwert sie jedoch in nicht geringem Grade die Beurteilung des therapeutischen Effektes eines neuen Schlafmittels wie Hedonal, für welches als spezielle Indikation „nervöse Agrypnie (besonders bei Neurasthenie)“ genannt wird.

Sind schon die Angaben der Kranken über ihren Schlaf mit vorsichtiger Kritik aufzunehmen, so nicht minder die Angaben des Wartepersonals. Grund genug hat man dazu, wenn es einem z. B. passiert, dass der Wärter berichtet, der Kranke habe nach Einnahme des Hedonal zwei Stunden geschlafen; beim Befragen des Patienten aber stellt sich heraus: er hat zwei Stunden vorher geschlafen. Die Mangelhaftigkeit der Kontrolle des Schlafes von seiten des Wartepersonals ist nicht etwa als mangelhafte Pflichterfüllung aufzufassen. Vielmehr auch die gewissenhafteste Kontrolle des Schlafes von dieser Seite leidet unter dem Mangel der ungenügenden Schulung zu diesem bestimmten Zwecke und der Un-

kenntnis (bezw. dem Unverständnis) der Gesichtspunkte, nach welchen die ärztliche Beobachtung sich richtet.

Vor seiner Einführung in die Praxis wurde das Hedonal (vgl. Einleitung) von Dreser durch Tier-Versuche eingehend geprüft. Dazu kamen nach seiner Veröffentlichung ergänzende Tier-Versuche von Raimann zur Feststellung der Ungefährlichkeit des Präparates und zur Ermittelung der Grösse der Dosis toxica und letalis. Unter Hinweis auf die Einzelausführungen dieser Autoren beschränken wir uns auf eine kurze Wiedergabe ihrer Resultate.

Bei der vergleichenden Untersuchung der hypnotischen Wirkung des Aethylurethans und des Hedonals an Fischen und Fröschen fand Dreser (l. c. S. 3) eine „rund zehnmal so starke“ Wirkung des Hedonals und ferner auch eine „mindestens zehnmal stärkere“ Wirkung als die des gewöhnlichen Schwefeläthers. Ebenso günstig fiel die Vergleichung der zur Erzielung gleichartiger hypnotischer Effekte nötigen Dosen aus: beim Frosch betrug die Dosis des Hedonals „etwas weniger als ein Drittel“, bei Kaninchen „etwas weniger als die Hälfte“ und bei Hunden die Hälfte der Dosis von Chloralhydrat. Bei der hohen Widerstandsfähigkeit der Hunde gegen Hypnotica erschien Dreser (l. c. S. 4) gerade dies letzte Ergebnis als „eine Kraftprobe“ für die Leistungsfähigkeit des Hedonals. Durch diese Probe glaubte er auch eine Überlegenheit des Hedonals über Trional und noch mehr über Sulfonal konstatieren zu können.

Noch günstiger lauteten die Resultate der Untersuchungen Dresers (l. c. S. 4—5) über das Verhalten der „lebenswichtigsten Funktionen wie Atmung, Kreislauf, Wärmeökonomie und Harnausscheidung durch die Nieren“ während des Hedonalschlafes. Es ergab sich nämlich nur eine geringe Verminderung der Respirationsthätigkeit (wie im physiologischen Schlafe), keine oder nur eine minimale Erniedrigung des Blutdruckes, ein Absinken der Körpertemperatur um nahezu 1° (hauptsächlich bedingt durch Verminderung der Wärmeproduktion), dagegen eine sehr bemerkenswerte Steigerung der Harnsekretion (nach Dreser: infolge einer spezifischen Reizung des wasserabsondernden Teils der Niere). Diese mit dem Aethylurethan fast völlig übereinstimmende Wirkungsweise des Hedonals zeigte, dass in der That die so wertvollen Eigenschaften des älteren Schlafmittels auf das bei Tieren so viel wirkungskräftigere neue Hypnoticum übergegangen waren.

Die Tier-Versuche Raimanns führten zu dem Ergebnis, dass wir im Hedonal „ein ziemlich ungefährliches Präparat“ (l. c. S. 4) vor uns haben. An Katzen, Hunden und Kaninchen konnte durch Hedonal Schlaf erzwungen werden, so dass dadurch die schlaferzeugende Wirkung des Mittels sichergestellt war. Bei einer Katze wurde durch 0,5 g Hedonal pro 1 kg Körpergewicht sogar ein ununterbrochener 27stündiger Schlaf erzielt. In allen Fällen wurde „eine Herabsetzung der Puls- und Atemfrequenz sowie ein Absinken der Körpertemperatur“ beobachtet (l. c. S. 4). In einem Falle

(Katze I, Versuch II: l. c. S. 2) erklärte sich der Temperaturabfall zum Teil daraus, dass das Tier ohne Decke in einem kühlen Raume gelegen hatte. Durch sorgfältige Einpackung des Versuchstieres in Holzwolle (l. c. S. 3) konnte diesem Vergiftungssymptom vorgebeugt werden. Bei tötlicher Wirkung des Hedonals war die Temperaturerniedrigung eine ganz beträchtliche (bei einem Kaninchen von 38° auf 28,7° [l. c. S. 4]). Auffällig war die Widerstandsfähigkeit zweier Kaninchen (l. c. S. 3) gegen kleinere, noch nicht giftige Hedonaldosen. Durch Abänderung der Darreichungsform bezw. Steigerung der Dosis konnte dieser Widerstand leicht beseitigt werden. Die Dosis letalis wurde festgestellt $\leq$ oder $>$ 1,0 g Hedonal pro 1 kg Tier.

Ein Schlafmittel von solcher relativen Unschädlichkeit konnte getrost am Menschen erprobt werden. Dies geschah denn auch alsbald durch die Psychiater, bei denen die Notwendigkeit einer Behandlung der bei ihren Patienten so häufigen Schlaflosigkeit besonders dringend, mithin die Sehnsucht nach einem möglichst sicher, aber zugleich unschädlich wirkenden Schlafmittel besonders rege ist.

Die Dosis, in welcher das Hedonal gegeben werden sollte, war von Dreser (l. c. S. 4) auf Grund seiner Tier-Versuche bestimmt worden: 0,5—1,0 g (= die halbe Dosis vom Chloralhydrat). Eulenburg, welcher nach dieser Vorschrift in der ersten Zeit 0,5 g als Einzeldosis gab, musste bald sich von ihrer Unzulänglichkeit überzeugen: die Kranken schliefen entweder gar nicht oder nur 2—4 Stunden. Aber auch die Dosis 1 g erwies sich ihm nur in leichteren Fällen als ausreichend, so dass er in schwereren Fällen zu Dosen von 1,5 g bis schliesslich auch 2 g greifen musste. Nawratzki-Arndt sahen „nach Einzelgaben von 0,5—1,0 g in der Regel keinen Erfolg", so dass sie sehr bald „zur Erzielung besserer Resultate" zu Dosen von 2 und 3 g übergingen. Schüller (l. c. S. 3) und Lenz (l. c. S. 5) benutzten als gewöhnliche Dosis 1,5 g; doch bezeichnet Lenz selbst diese Dosis als „wahrscheinlich etwas zu tief gegriffen." Die Dosis 2 g ist vorherrschend in den Ordinationen des Hedonals von Neu, Foerster, Schuster, Goldmann, Goldschmidt-Dittersdorf. Nicht hinausgegangen wurde über die Dosis 2 g von Schuster, Eulenburg und Benedict, nicht über 3 g von Neu und Ennen, nicht über 4 g von Foerster. Raimann (l. c. S. 6) empfiehlt für die meisten Fälle Gaben von 2—4 g als ausreichend, doch glaubt er auf Grund von 35 Versuchen mit je 5 g Hedonal behaupten zu dürfen, „dass 5 g dieses Mittels ohne das mindeste Risiko gegeben werdnn können" (l. c. S. 6). Da aber bei diesen Versuchen verschiedentliche Male subnormale Temperaturen (die allerdings binnen wenigen Stunden sich ausglichen) beobachtet wurden (l. c. S. 6), wird es zweckmässig sein, die Dosis maxima simplex für Hedonal auf 4 g festzusetzen. Nebenbei bemerkt, ist dies dieselbe Maximaldose, welche die Pharmakopoea Helvetica für die Einzelgabe des Aethylurethans bestimmt hat. Wenn Raimann aber fortfährt: „ja wir wären mit der Dosis noch weiter gestiegen (nämlich über 5 g), wenn nicht technische

Schwierigkeiten der Beibringung so grosser Quantitäten des Pulvers im Wege ständen", so ist allerdings bei der erwähnten Schwerlöslichkeit des Hedonals eine derartige Steigerung seiner Dosis sehr schwierig, sie ist aber andererseits völlig überflüssig, denn dann würde ja das Hedonal von demselben Vorwurfe getroffen werden, den Eulenburg dem (NB. in Wasser leicht löslichen!) Aethylurethan macht, wenn er sagt: „Dies 'Urethan' wurde jedoch wegen der zur Herbeiführung einer ausreichenden Hypnose erforderlichen grossen Mengen (bis zu 6 g pro dosi) allmählich wieder verlassen."

Löslichkeit, Geruch und Geschmack sind, wie früher erwähnt, massgebend für die Darreichungsform eines Schlafmittels. Wegen der Schwerlöslichkeit des Hedonals in kaltem Wasser empfahl Dreser (l. c. S. 4), es „in warmem Wasser oder 50%igen Alkohol gelöst" zu geben. Wie das wohl schmecken würde? Die Darreichung des Hedonals „in heissem Wasser gelöst" wurde anfänglich von Schuster, Foerster und wahrscheinlich auch Nawratzki-Arndt versucht. Die beiden letzten halten mit ihrem Urteil über diese Methode zurück, die beiden ersten urteilen entschieden ungünstig darüber. Schuster „kam bald wieder davon ab, da sich ein unlöslicher Rückstand bildete" und Foerster „erwies sich die Darreichung in heisser, wässeriger Lösung als weniger geeignet."

Anstatt Wasser wurde als Lösungsmittel auch Milch vorgeschlagen von Nawratzki-Arndt und Lenz. Leider verschweigen jene beiden auch hier ihr Urteil über diese Darreichungsform; und Lenz (l. c. S. 5), von dessen Patienten das Hedonal „mit Milch verrührt" „noch am liebsten" genossen wurde, vergisst zu sagen, ob warme Milch (wie von Nawratzki-Arndt) oder kalte verwendet werden soll.

Die Lösung des Hedonals in 50%igem Alkohol, die, wie Raimann (l. c. S. 4) meint, „wohl etwas konzentriert" ist, scheint nach den vorliegenden Referaten überhaupt nicht angewendet worden zu sein. Raimann verwendete aber eine Lösung des Hedonals in 30%igem Alkohol und Schüller eine Lösung des Hedonals in Spiritus vini dilutus im Verhältnis 1 : 5. Beide Lösungen wurden nach Raimann „von allen Kranken, soweit nicht Wahnideen in Betracht kamen, ohne Widerstreben genommen" (l. c. S. 4). Ausser in Wien hat diese Art der Darreichung, welche doch wohl nur bei alkoholgewöhnten Männern möglich ist und welche auch die hypnotischen Eigenschaften des Aethylalkohols neben dem Hedonal zur Geltung kommen lässt, keine Anwendung gefunden.

Mit der Schwerlöslichkeit des Hedonals in Wasser und ihrem Einfluss auf die Resorption von den Schleimhäuten aus hängt es zusammen (wie beim Sulfonal), dass das Mittel nicht per clysma angewendet wurde. Die einzige Ausnahme bildet Schuster, welcher einigemal das Hedonal in Dosen von 2 g in Clysma gegeben hat, und zwar, „wie es schien, mit sehr promptem Erfolg". Jene Schwerlöslichkeit bedingte ebenfalls die Nichtverwendung des Hedonals, wenigstens beim Menschen, zur subkutanen Injektion. Um diese beim Tiere ausführen zu können, musste Raimann (l. c. S. 4) sich eigens eine Emulsion herzustellen versuchen.

Trotz des nicht geringen Vorteils baldigen Schlafeintrittes (Raimann l. c. S. 6) bei Darreichung des Hedonals in einer Flüssigkeit wurde diese Darreichungsform doch verlassen wegen des in allen Lösungen stärker hervortretenden unangenehmen Geschmackes und wegen der Möglichkeit einer gesteigerten Diurese, welche ev. eine Unterbrechung des Schlafes verursachen könnte (Goldmann l. c. S. 5). Es blieb also nur noch eine Darreichungsform übrig: nämlich die Darreichung des Hedonals als trockenes Pulver, welches durch einen Schluck kalten Wassers von der Zunge hinuntergespült wird. Dieses von Raimann (l. c. S. 7) als „minder bequem, nicht immer ausführbar, aber für eine nachhaltigere Wirkung bürgend“ (wegen der langsamereren Resorption und Ausscheidung vgl. Goldmann l. c. S. 5) bezeichnete Verfahren fand allgemeine Anwendung (Goldmann, Nawratzki-Arndt, Schuster, Eulenburg, Benedict, Claus). Da das Hedonal, wie Eulenburg betont, „sehr schlecht schmeckt“, war bei vielen Patienten ein Geschmackscorrigens nötig. Klagen der Patienten über den Geschmack des Hedonalpulvers werden berichtet von Schüller (l. c. S. 3 u. 6—7), Foerster und von Lenz sogar Weigerungen mehrerer Patienten „das Mittel des penetranten Geruchs und Geschmacks halber zu nehmen“. Goldschmidt-Ditterdorf, welche anfangs die oben genannte Methode (ohne Corrigens) übten, kamen alsbald davon ab „infolge des manchem unangenehmen Geschmackes“; auch von ihren Patienten konnten mehrere „sich nicht entschliessen, das Mittel zum zweiten Male zu nehmen“. Die Verordnung des Hedonals in Oblaten, welche diese beiden Ärzte nun wählten, wird auch von Schüller (l. c. S. 2) als die beste gepriesen, falls Hedonal in Substanz gegeben wird. Nawratzki-Arndt haben gelegentlich sich derselben Verordnung bedient; ebenso Lenz. Foerster hat aus dem schon genannten Grunde Hedonal „mit Vorliebe in Oblaten gegeben“. Endlich Neu gab das Mittel „ausschliesslich als trockenes Pulver in Oblate und liess es mit einem Schluck Wasser hinunterspülen“.

Über den geeignetsten Zeitpunkt zur Darreichung des Hedonals äussert sich Raimann ganz allgemein (l. c. S. 7): „man hat das Medikament zu verabreichen unmittelbar vor dem beabsichtigten Eintritt der Wirkung, wenn die äusseren Bedingungen für das Einschlafen schon gegeben sind.“ Genauer präzisiert wird der Zeitpunkt nur von Schüller (l. c. 7): „Die Verabreichung erfolgt am besten zwei Stunden nach der Abendmahlzeit, stets unter Wahrung aller den Eintritt des Schlafes begünstigenden äusseren Momente.“

Über die Zeit nach der Einnahme des Hedonals bis zum Eintritt des Schlafes bei den Patienten liegen uns nur Angaben der Referenten über die Länge dieses Zeitabschnittes vor. Abgesehen von der Notiz Raimanns (l. c. S. 6), dass bei seinen Kranken niemals ein Exzitationsstadium beobachtet worden sei, fehlt jede Einzelschilderung der Symptome der beginnenden Hedonalwirkung. Ergänzend tritt in diese Lücke der Bericht Raimanns ein über einige Selbstversuche, die vermutlich in der Empfindung jenes Mangels „hauptsächlich zu dem Zwecke unternommen wurden, die

subjektiven Begleiterscheinungen der Hedonalwirkung zu studieren" (l. c. S. 7).

Vergleicht man die Zeitangaben der Referenten unter dem Gesichtspunkt, ob etwa ein Einfluss der Darreichungsform des Hedonals auf die Schnelligkeit des Schlafeintrittes bemerkbar sei, so bestätigen sich die Behauptungen Schüllers (l. c. S. 6: „Besonders massgebend für die Raschheit der Wirkung schien die Form zu sein, in welcher das Hedonal gereicht wurde. Nach Verabreichung im gelösten Zustande trat die Wirkung früher ein.") und Raimanns (l. c. S. 6: „Der Schlaf tritt auf Hedonal, namentlich nach Darreichung in gelöster Form bald ein") eigentlich nicht. Nicht entscheidend hierfür ist eine Gegenüberstellung der Angaben von Nawratzki-Arndt und Schüller, die besonders lehrreich ist, weil jene nach Durchprobung ungefähr derselben Methoden sich für die entgegengesetzten Darreichungsformen, der eine für die flüssige, die beiden anderen für die trockene Form entschieden. Nach Nawratzki-Arndt „pflegte der Schlaf bald, nach einer halben Stunde, manchmal aber auch erst nach längerer Zeit, bis zu drei Stunden nach Verabreichung des Mittels, einzutreten." Die Angabe Schüllers (l. c. S. 6): „Der Eintritt des Schlafes erfolgte zuweilen schon nach einer Viertelstunde, zuweilen erst nach 1 $^1/_2$ Stunden" kann mit ihrer Grenzbestimmung der Ausnahmefälle nach unten und oben nur besagen, dass der Schlaf für gewöhnlich innerhalb dieser Grenzen, also frühestens etwa $^1/_2$ und spätestens 1 $^1/_4$ Stunden nach Verabreichung des Mittels eintrat. Unter Berücksichtigung der Aussage Schüllers, dass nach Verabreichung im gelösten Zustande die Hedonalwirkung früher eintrat, muss also der Schlaf mindestens nach einer halben Stunde eingetreten sein. Das entspricht aber völlig der Durchschnittszeit bis zum Schlafeintritt, welche Nawratzki-Arndt nennen. Doch soll, wie gesagt, hierauf kein entscheidendes Gewicht gelegt werden, weil eine direkte Aussage Schüllers hierüber fehlt. Der sonst so eingehende Raimann schweigt merkwürdigerweise über diesen Punkt ganz.

Wichtiger ist, dass die Angaben der meisten von denen, welche das Hedonal als trockenes Pulver einnehmen liessen, darin übereinstimmen, dass die Zeit bis zum Schlafeintritt gewöhnlich nicht mehr als eine halbe Stunde betrug (Claus, Goldmann, Schuster, Neu, de Moor, Ennen). Abgesehen von Ennens Bemerkung, dass bei manchen Kranken erst nach $^3/_4$ bis 1 Stunde der Schlaf eintrat, geht nur noch Foerster in seiner Schätzung über $^1/_2$ Stunde hinaus bis zu einer Stunde hinauf. Irrtümlich wäre aber die Vermutung, diese Abweichung sei begründet in der Darreichung des Hedonals in Oblaten, welche Foerster mit Vorliebe wählte. Denn Neu, welcher das Hedonal ausschliesslich als trockenes Pulver in Oblate verabreichte und über eine grössere Zahl von Versuchen (1000 g Hedonalverbrauch) verfügt als Foerster (850 g Hedonalverbrauch), berichtet: „meist trat nach 20—30 Minuten fester Schlaf ein." Diese Angabe, verglichen mit denen von Goldmann (20—30 Minuten), Schuster ($^1/_4$—$^1/_2$ Stunde) und de Moor (15—20 Minuten), berechtigt wohl zu der Annahme, dass nach Einnahme

des Hedonalpulvers, gleichgültig ob in oder ohne Oblate, der Eintritt des Schlafes mindestens ebenso schnell, wenn nicht schneller erfolgt als nach der Darreichung des Mittels in Lösung.

Die subjektiven Begleiterscheinungen der Hedonalwirkung, welche Raimann (der sich kein Mittagsschläfchen zu gönnen pflegt) an sich beobachtete nach Einnahme des Hedonals an drei auf einander folgenden Tagen um $^1/_2$ 2 Uhr mittags, sind geringfügig. Nach 0,5 g Hedonalpulver mit einem Schluck Wasser hinterdrein keine deutliche Geschmacksempfindung, keinerlei subjektive Störung, keine Schläfrigkeit, nur leichte Müdigkeit. Nach 1 g Hedonal und Nachtrinken von etwas Sodawasser mit Himbeersaft Aufhören der leisesten Geschmacksempfindung, sobald das Pulver den Isthmus faucium passiert hatte, kein Nachgeschmack, kein Aufstossen, dagegen wiederholtes Gähnen, dann deutliche Schläfrigkeit, Minuten langes Einschlummern in einer recht unbequemen Stellung. Nach 2 g Hedonal wiederum deutliches, aber durch das Pflichtbewusstsein vollkommen unterdrückbares Gefühl von Schläfrigkeit. Man vergleiche hiermit die früher erwähnte Wirkung mittlerer Chloralhydratdosen beim gesunden Menschen und man wird sich dem Eindruck nicht verschliessen können, dass in der That, wie Raimann (l. c. S. 7) folgert, „die Wirkung kleiner Hedonalgaben keine überwältigende ist“ und dass es „wohl günstiger äusserer Bedingungen bedarf, um den Eintritt des Schlafes zu sichern.“

	bis 6 Stunden	D	bis 7 Std.	D	bis 8 Std.	D	bis 9 Std.	D	bis 10 Std.	D
Raimann . .	—	—	6,2-6,8	6,5						
Schüller . .	—	—	—	—	—	—	4—9	6,5		
Nawratzki- .	2—3 in minimo	5,5								
Arndt . . .	8—9 in maximo = 5—6									
Schuster . .	—	—	5—7	6						
Eulenburg .	—	—	5—7	6						
Foerster . .	—	—	—	—	4—8	6				
Ennen. . .	—	—	6—7	6,5						
Neu . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	6-8-10	8
Goldmann .	—	—	ca. 7	7						
Goldschmidt-	—	—	4—7	5,25						
Dittersdorf .	—	—	4—6 = 4-6,5							
Claus . . .	—	—	—	—	7—8	7,5				
de Moor . .	—	—	—	—	6—8	7				

Die Dauer des Hedonalschlafes beträgt nach Raimann (l. c. S. 6) „eine Reihe von Stunden“ und ist „im Durchschnitt kürzer als nach anderen Schlafmitteln.“ Seine Patienten „erwachten

circa 4 Uhr morgens". Die mittlere Schlafdauer berechnet er (l. c. S. 7) auf 6,2 Stunden (nach 3 g Hedonal) bis 6,8 Stunden (nach 5 g Hedonal) und will „durch diese Ziffern in augenfälliger Weise die relativ kurze Dauer der Hedonalwirkung bewiesen" wissen, „wenn auch in einzelnen Fällen selbst $8\,^1/_2$ stündiger Schlaf erzwungen werden konnte." Mit Beiseitlassung dieser Ausnahmefälle berechnet sich aus den beiden obigen Zahlen eine durchschnittliche Schlafdauer von 6,5 Stunden. Indem wir diese zur Vergleichung bequemere Durchschnittszahl (D) auch für die Zahlenangaben der übrigen Referenten berechnen, erhalten wir obenstehende Tabelle.

Ordnet man die Durchschnittszahlen aufsteigend der Reihenfolge nach, so ergiebt sich:

	Durchschnittsstundenzahl (D).						
Goldschmidt-Dittersdorf.	5,25						
Nawratzki-Arndt . . .	—	5,5					
Schuster	—	—	6				
Eulenburg	—	—	6				
Foerster	—	—	6				
Raimann	—	—	—	6,5			
Schüller	—	—	—	6,5			
Ennen	—	—	—	6,5			
Goldmann	—	—	—	—	7		
de Moor	—	—	—	—	7		
Claus	—	—	—	—	—	7,5	
Neu	—	—	—	—	—	—	8

Man ersieht aus Tabelle II, dass die Zahlen Raimanns und Schüllers (der beiden einzigen, welche die Darreichung des Hedonals in Flüssigkeit bevorzugen) genau in der Mitte zwischen den Zahlen der übrigen Referenten stehen. Nach derselben Tabelle beläuft sich die durchschnittliche Schlafdauer auf 6—7 Stunden; und diese Zahlen stehen in Einklang mit den Angaben über die mittlere Schlafdauer in Tabelle I (unter der Rubrik „bis 7 Stunden"), welche ziemlich in derselben Höhe liegen. Ein Einfluss der Darreichungsform des Hedonals auf die Dauer des Schlafes, namentlich eine Verlängerung des hypnotischen Effektes nach Darreichung des Hedonals als trockenes Pulver, wie jene von Goldmann (l. c. S. 5) als „durch das Ergebnis der klinischen Forschung bestätigt" hingestellt wird, ist durch das vorliegende Zahlenmaterial nicht beweisbar. Sie ist ebensowohl möglich wie ihr Gegenteil. Auffällig ist übrigens, dass die niedrigeren Durchschnittszahlenwerte in den Berichten aus der Privatpraxis sich vorfinden (Goldschmidt-Dittersdorf: 5,25; Schuster: 6; Eulenberg: 6). Eigentlich sollte man erwarten, dass gerade hier, wo die unvermeidlichen Störungen des nächtlichen Schlafes viel geringer sind als in dem Krankensaale einer grossen Klinik (oder ganz wegfallen), die

schlaferzeugende Wirkung des Hedonals besser zur Entfaltung hätte kommen können.

Das Verhältnis der Dosierung zur Dauer des Hedonalschlafes wird von Raimann folgendermassen bestimmt: „ausdrücklich bemerkt werden muss, dass die grössere Mehrzahl der unbefriedigenden Resultate auf Rechnung kleiner (1—2 g) Hedonalgaben zu setzen ist“ (l. c. S. 5). „Steigerung der Dosis vermehrt in der Regel die Sicherheit des Eintrittes von Schlaf: seine Dauer steigt indessen nicht proportional der Menge des eingeführten Hedonal. Beträgt z. B. die mittlere Schlafdauer in unseren Versuchen mit 3 g Hedonal 6,2 Stunden, so lässt sich als Mittel nach 5 g Hedonal 6,8 Stunden berechnen“ (l. c. S. 7). Der erste Satz enthält die Formulierung der bei Besprechung der Dosengrösse bereits erwähnten Erfahrungen von Nawratzki-Arndt, Schuster und Eulenburg über die Unzulänglichkeit der Hedonalgaben 0,5 1,0 1,5 g. Auch Foerster bemerkt: „geringere Mengen als 2,0 g erwiesen sich mehrfach als unsicher.“ Das unbestimmte Verhältnis von Schlafdauer und Hedonaldosis bestätigt sich auch in unserer Tabelle II. Man vergleiche die Durchschnittsstundenzahlen mit den Hedonaldosen bei Nawratzki-Arndt (2—3 g), Goldschmidt-Dittersdorf (2 g), Schuster und Eulenburg (1—2 g), Raimann (2—4 g), Schüller (1,5 g).

Die Beschreibungen der Referenten von der Art und Beschaffenheit des Hedonalschlafes sind wenig ergiebig. Nach ihnen scheint der durch Hedonal erzeugte Schlaf (ähnlich wie der Sulfonalschlaf) sich kaum von dem natürlichen zu unterscheiden: er „gleicht dem normalen physiologischen“ (Goldmann l. c. S. 5), er ist nicht verschieden von dem natürlichen“ (Schüller l. c. S. 6) Schlafe. Von Neu wird er als „fester Schlaf“ charakterisiert. Raimann (l. c. S. 6) betont, dass er „wohl nie aussergewöhnlich fest“ sei. Sehr bezeichnend für die Schlaftiefe ist die Bemerkung desselben Autors (l. c. S. 6): „ich konnte (trotz Benutzung des sehr handlichen Tonometers von Prof. Gärtner) den Blutdruck während des Schlafes selbst nicht messen, da die Kranken immer erwachten.“ Spontane Unterbrechungen des Schlafes sind angedeutet von Raimann (l. c. S. 6: er ist „manchmal unterbrochen“) und Nawratzki-Arndt („nicht immer war er ununterbrochen, vielmehr erwachten die Kranken zuweilen ein oder zwei Mal, schliefen aber nach kurzer Pause wieder ein“). Nur in einigen Fällen scheint dieses Erwachen auf die später noch zu besprechende diuretische Seite der Hedonalwirkung zurückführbar gewesen zu sein. Sonst wird der Hedonalschlaf im allgemeinen als „ruhig“ bezeichnet (Raimann l. c. S. 6), „zumeist traumlos“ (Goldmann l. c. S. 5), „nicht durch Träume gestört“ (Schuster). Nur nach Schüller (l. c. S. 6) war er „bald ruhig, bald von Träumen begleitet.“ Das zusammenfassende schliessliche Gesamtprädikat lautet: „ein »natürlicher« und erquickender“ Schlaf (Schuster; vgl. de Moor: „ein 6—8 Stunden dauernder erquickender Schlaf“), „aus dem die Kranken erfrischt aufwachten“ (Neu).

Das gänzliche Freisein von übeln Neben- oder Nachwirkungen, die absolute Unschädlichkeit des Hedonals, auch

bei längerem Gebrauche, welche in dessen Reklameanzeigen eine wichtige Rolle spielen, werden von den Referenten mit grosser Übereinstimmung bezeugt. Es genüge zum Beweise anzuführen Schuster: „Vor allem mag betont werden, dass in keinem einzigen Falle irgend welche unangenehmen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Mattigkeit u. s. w. bei den Patienten zur Beobachtung kamen“; und Lenz: „Auch wir müssen betonen, dass eine schädliche Nebenwirkung des Mittels in keinem einzigen Falle beobachtet wurde.“ Eben dahin sprechen sich aus Foerster, Claus und Neu. Im wesentlichen stimmen damit überein Raimann, Schüller und Nawratzki-Arndt. Jedoch Schüller berichtet von zuweilen aufgetretenem „lästigen Aufstossen beim Erwachen“ (l. c. S. 6); und Nawratzki-Arndt sahen „einmal Erbrechen“ und hörten von einer Patientin Klagen über „bitteres Aufstossen nach dem Nehmen des Mittels.“ Auch Goldschmidt-Dittersdorf wissen dergleichen zu erzählen: eine Patientin klagte über Sodbrennen nach Hedonal und mochte das Mittel nicht zum zweiten Male nehmen. Diese Fälle sind aber so vereinzelt, dass sie den Gesamteindruck von der Gefahrlosigkeit des Hedonals nicht beeinträchtigen können. Raimann (l. c. S. 6) hat bei seinen Patienten „Aufstossen, Erbrechen, irgend eine Alteration des Verdauungstraktes nie beobachtet.“ Durch stetige Kontrolle aller Funktionen bei seinen Kranken fand er auch, dass „die Nebenwirkungen des Hedonal überhaupt recht unbedeutend“ sind (l. c. S. 6). Sie standen in völligem Einklang mit den Resultaten seiner eigenen und der Dreserschen Tier-Versuche: eine geringe Herabsetzung der Atmungs- und Pulsfrequenz wie beim normalen Schlafe, keine beachtenswerte Temperaturveränderung. Die schon erwähnten subnormalen Morgentemperaturen erst nach Gaben von je 5 g glichen sich bald wieder aus. Diese Angaben sowie das Fehlen abnormer Harnbestandteile im Urin nach Hedonalgebrauch (Raimann l. c. S. 7) auch bei längerer Anwendung des Mittels werden von Nawratzki-Arndt bestätigt.

Über etwaige Nachwirkungen des Hedonals urteilt Goldmann (l. c. S. 5) auf Grund der Thatsache, dass im Urin vom Hedonal nichts mehr nachgewiesen werden konnte: „daher sind Nachwirkungen, wie Schwindel oder ein posthypnotischer Effekt, wie sie gelegentlich bei manchen Mitteln, die durch die chemische Resistenz ihres Moleküls ausgezeichnet sind, vorkommen können, vollständig ausgeschlossen.“ Ganz in diesem Sinne lauten die Urteile einer ganzen Reihe von Referenten, z. B. Eulenburg (und fast wörtlich ebenso Neu): „Bemerkenswerte üble Folgen habe ich beim Gebrauche der angegebenen Dosen bisher niemals beobachtet“: ferner Benedict (l. c. S. 407): „Unangenehme Nachwirkungen konnten wir nicht konstatieren.“ Nach Raimann (l. c. S. 6) wurde von den Patienten „nach dem Erwachen vollkommenes Wohlbefinden angegeben.“ Insbesondere soll keine Fortwirkung der hypnotischen Eigenschaften des Hedonals bemerkbar gewesen sein. Nawratzki-Arndt berichten: „Nach dem Erwachen wurde von den Kranken meist keinerlei Missbehagen verspürt, insbesondere auch nicht über

das Fortbestehen einer Art von Betäubung geklagt." Ebenso Eschle: „Auch zeigte sich nie Verschlafenheit am folgenden Tage selbst bei mehrwöchentlichem Gebrauche der 2 g Dosen oder mehrtägigem solcher von 3 g."

Dagegen wurde von de Moor in einigen Fällen „ein gewisser Grad von Schläfrigkeit am Tage nach der Medikation" beobachtet. In zwei Fällen von Benedict „hielt die Schlafsucht noch während des folgenden Tages vor; beide Male handelte es sich um sehr geschwächte, anämische Frauen" (l. c. S. 407). Von Ennen wird erwähnt, dass ein Kranker über „Benommenheit am andern Morgen" klagte, „während die anderen nichts davon gemerkt hatten." Ein Patient von Goldschmidt-Dittersdorf hatte „beim Aufwachen Kopfschmerzen" gehabt. Diesen vereinzelten Fällen würde keine besondere Bedeutung beizumessen sein, wenn nicht der Bericht von Nawratzki-Arndt ihnen ein allgemeineres Interesse verliehe. Diese geben nämlich an: „Von 8 Kranken wurde am Morgen über ein Eingenommensein des Kopfes (6 mal), Kopfschmerzen (4 mal), und eine Art Taumelgefühl (3 mal) geklagt; ausser einem Epileptiker und einem Traumatiker waren es sämtlich Alkoholisten, die diese Beschwerden äusserten." Das ist ein nicht ganz geringer Prozentsatz (12%), da die Gesamtzahl der Kranken von Nawratzki-Arndt 67 beträgt. Es ist nicht ohne weiteres klar, ob der Hinweis auf den Alkoholismus hierbei zur Abschwächung (analog dem Zusatz bei Benedicts zwei Fällen von Schlafsucht) oder zur Verstärkung des Gewichtes jener Beobachtungen dienen soll. Im ersteren Falle würde aber die Berufung auf den Alkoholismus als Erklärungsgrund für die genannten Beschwerden gerade bei Nawratzki-Arndt recht wenig angebracht sein, weil sie nach ihrer eigenen Aussage „die besten Resultate mit dem Hedonal bei der Schlaflosigkeit der Trinker" erzielten. Deshalb erscheint die zweite Auffassung, wonach der Accent auf dem Vorkommen solcher Beschwerden gerade bei den vom Hedonal günstig beeinflussten schlaflosen Trinkern liegt, besser begründet. Bei diesem Sachverhalt aber erscheinen jene Beschwerden bedeutsam genug, um das obige rein chemisch konstruierte molekular-theoretische Urteil des Dr. chem. Goldmann als nicht zutreffend zu erweisen: Hedonal ist nicht völlig frei von unangenehmen Nachwirkungen und ein gewisser posthypnotischer Effekt ist wohl möglich. Jede künftige Erprobung des Hedonals wird hierauf besonders zu achten haben.

Abgesehen von diesen nicht gleichgültigen, aber vorübergehenden subjektiven Störungen ist die Unschädlichkeit des Hedonals, wenn wir hierunter die Nichthervorrufung ernsterer acuter oder chronischer Funktionsstörungen oder Organveränderungen verstehen, nach den bisherigen Berichten unanfechtbar. Benedict (l. c. S. 407) nennt sie „über jeden Zweifel erhaben". Anerkennend erwähnt wird sie von Nawratzki-Arndt, Schüller, (l. c. S. 6), Raimann (l. c. S. 7), Lenz, Ennen und Foester. Letzterer konnte in keinem seiner Fälle irgend welche schädlichen Nebenwirkungen beobachten; „auch dann nicht, wenn das Hedonal bis zu drei Wochen hindurch täglich genommen wurde." Ennen,

der „sein Augenmerk besonders auf die von der Fabrik betonte Unschädlichkeit des Mittels gerichtet" hatte, sah keine nachteiligen Wirkungen bei einer „Reihe Kranker, darunter schwächlichen Paralytikern und Altersblödsinnigen", welche „20—30 Tage hintereinander, nur hier und da mit Unterbrechungen von 1—2 Tagen, 1,0 g bezw. 2,0 Hedonal genommen" hatten.

Die schon erwähnte diuretische Seite der Hedonalwirkung, welche bei Dresers Versuchstieren eine Ausscheidung der im Harn vorkommenden Substanzen „in ungefähr der $4^1/_2$fachen Menge Wasser wie im Normalzustande" (Dreser l. c. S. 5) veranlasste, ist beim Menschen nur hin und wieder beobachtet worden. Gar nicht möglich war der Nachweis einer gesteigerten Diurese bei den Kranken von Goldschmidt-Dittersdorf, Benedict, Schuster, Ennen. Das gelegentliche Auftreten einer vermehrten Harnsekretion wird von Goldmann (l. c. S. 5) auf die „Zufuhr des Hedonals in Lösung" zurückgeführt und hierauf gründet sich sein Vorschlag, das Hedonal als trockenes Pulver mit einem Schluck Wasser hinterher einzunehmen, wodurch nach seiner Aussage „die Diurese verzögert wurde und Harndrang während der Zeit der Schlafdauer nicht mehr auftrat." Leider fehlen uns aber gerade von denjenigen beiden, welche die Darreichung des Hedonals in Lösung bevorzugten, Mitteilungen über das Verhalten der Diurese während des Hedonalschlafes: Schüller berührt diesen Punkt überhaupt nicht und Raimann (l. c. S. 7) geht darüber hinweg mit der Bemerkung, es sei bei seinen Patienten (Geisteskranken) „kaum der Nachweis der gesteigerten Diurese möglich". Nach der Darreichung des Hedonals in Lösung kann also die Vermehrung der Harnsekretion weder ein regelmässiges noch ein auffälliges Symptom sein, sonst müsste sie gerade von diesen beiden Beobachtern bemerkt worden sein. Ihr Nachweis dürfte übrigens auch bei Geisteskranken nicht unmöglich sein, insofern sie bei gewissen dieser Kranken eine „Verschlimmerung der Statistik für Unreinliche" (um diesen Ausdruck von Ennen zu gebrauchen) herbeiführen müsste. Ausser von Goldmann wurde eine Steigerung der Diurese nach Zufuhr des Hedonals in gelöster Form in einigen Fällen beobachtet von Nawratzki-Arndt und de Moor. Bei Darreichung des Hedonals in Pulverform wurde keine Vermehrung der Harnmenge konstatiert von den oben genannten Referenten. Nur Eulenburg weist darauf hin, dass die „diuretische Wirkung des Mittels beim Menschen offenbar in sehr ungleicher Weise, zuweilen aber recht auffällig hervortritt". Bei Verabreichung des Hedonals in Oblate hörte Neu „spontan niemals eine Klage über vermehrten Harndrang", erst auf Fragen bekam er von einigen Patientinnen zur Antwort, dass sie mehr Urin als gewöhnlich hätten lassen müssen; Foerster dagegen bekam zwar dreimal spontane Angaben, dass mehr Urin als vorher gelassen werde, konnte aber bei einigen genauen Messungen der gesamten Harnmenge keine bemerkenswerte Zunahme feststellen.

Eine cumulierende Wirkung des Hedonals, die schon wegen der raschen Verbrennung des Hedonals im Organismus

wenig wahrscheinlich war (Reimann l. c. S. 7), ist nach den Beobachtungen von Neu ausgeschlossen: setzte er nach mehrtägigem Gebrauch das Pulver aus, so fehlte in der folgenden Nacht der Schlaf.

Über eine etwaige Angewöhnung des Hedonals urteilt derselbe Autor: „Was die Gewöhnung an das Mittel betrifft, so wage ich darüber vor der Hand noch kein Urteil abzugeben. Sicher ist, dass ich in mehreren Fällen acht Tage hindurch regelmässig abends 2,0 g des Mittels gebrauchen liess, ohne dass ein deutliches Nachlassen der schlafmachenden Wirkung sich gezeigt hätte.“ Beinahe ebenso vorsichtig urteilt Ennen: „Eine Angewöhnung an das Mittel konnte ich direkt nicht feststellen, jedoch scheint der Umstand, dass ich in einzelnen Fällen bei langem Gebrauch die Dosis verstärken musste, eine Angewöhnung nicht ganz auszuschliessen.“ Diesem Urteil stimmt Eschle bei: „Eine gewisse Gewöhnung auch an dieses Hypnoticum, die auch Ennen nicht völlig ausschliesst und die allmählich zur Steigerung der Dosis (auf 3 g für die Nacht) Veranlassung giebt, konnte Referent, wenn auch nur in beschränktem Umfange immerhin konstatieren.“ Raimann (l. c. S. 5) sah nach anfänglicher hypnotischer Wirkung der geringen Dosen (1—2 g) ein baldiges Absinken dieser Wirkung, wenn dieselben Gaben mehreremal rasch hintereinander wiederholt wurden. Bei grösseren Dosen war eine solche Angewöhnung nicht zu beobachten.

Das Anwendungsgebiet des Hedonals umfasst nicht das ganze ungeheure Reich der Schlaflosigkeit. Insbesondere die „Agrypnie bei den funktionellen Krankheiten des Nervensystems“, sodann überhaupt die einfache, unkomplizierte Schlaflosigkeit, „wie sie im Gefolge von organischen und funktionellen Krankheiten vorkommt“ (Schuster l. c. S. 3 und 2), werden mit grosser Übereinstimmung als die Hauptdomänen für die Anwendung des Hedonals genannt. Raimann (l. c. S. 5) sah bei funktionellen Psychosen wie Melancholie, Amentia, Paranoia, periodische Geistesstörung (Zustandsbild der Manie) und Dementia praecox in 59% positiven Erfolg. Die Wirkungen des Hedonals bei einfacher Schlaflosigkeit werden gerühmt z. B. von Foerster („Die besten Erfolge waren — im wesentlichen mit den bereits vorliegenden Berichten übereinstimmend — zu verzeichnen bei einfacher nervöser Schlaflosigkeit“) und Ennen („Was die einfache Schlaflosigkeit betrifft, so konnte ich in einer Reihe von Fällen fast ausnahmslos mit Hedonal recht gute Wirkung erzielen“). Nach Benedict (l. c. S. 407) dürfte „einfache Schlaflosigkeit bei neurasthenischen und hysterischen Zuständen die Hauptindikation für seine Anwendung abgeben.“ Wichtig für die Beurteilung der Intensität der hypnotischen Wirkung des Hedonals ist die einmütige Betonung, dass nur bei den leichteren Formen und Graden der Agrypnie eine befriedigende Wirkung eintrat. Lenz z. B. berichtet: „Auch wir konnten die Beobachtung machen, dass eine sichere Wirkung sich hauptsächlich in den leichteren Formen der Agrypnie konstatieren liess“; ebenso Schüller (l. c. S. 6): „Die besten Erfolge wurden bei leichteren Graden von

Agrypnie erzielt, insbesondere solcher bei Depressionszuständen, bei Neurasthenie, Hysterie und bei Schlaflosigkeit infolge geistiger Überanstrengung." Im wesentlichen gleichlautend ist das Urteil von Eulenburg, Lenz, Neu und Goldmann (l. c. S. 5). „Bei schwereren Fällen war jedoch die Wirkung nicht so ganz befriedigend", bestätigt Ennen.

Namentlich sind es stärkere Erregungszustände, welche sich der Wirkung des Hedonals unzugänglich zeigen (Goldmann, Ennen, Neu). Schüller (l. c. S. 6) fand, dass bei agitierten Geisteskranken mit Hedonal keine Beruhigung zu erzielen sei, und nahm deshalb Abstand von weiteren Versuchen an solchen Kranken. Foerster überzeugte sich von der stets unzureichenden Wirkung des Hedonals, „sobald die Versuche auf Patienten mit stärkerer Unruhe und deliriumartigen Zuständen ausgedehnt wurden". Dasselbe berichtet Goldmann: „Bei höheren Aufregungszuständen, bei Deliranten scheint es weniger sicher zu wirken" (l. c. S, 5/6). Nur M. le Dr. Claus, einer der ersten Berichterstatter über Hedonal, hat Resultate zu verzeichnen „fort satisfaisants même dans les cas de grande agitation liée à des troubles mentaux organiques"; er will überhaupt bei den Formen mit cerebraler Erregung gute Wirkungen erzielt haben mit Dosen von 2—5 g Hedonal. Das entspricht der Angabe de Moor's, man müsse überall dort, wo es sich darum handelt, die cerebralen Erregungen zu bekämpfen, die Dosis beträchtlich erhöhen auf 3, selbst auf 4 g. „Nur in den Fällen, in denen es sich um ein aussergewöhnlich hohes Aufregungsstadium handelt", hat ihn Hedonal im Stich gelassen. Insbesondere die Kranken mit manischen Exaltationszuständen verhielten sich nach Eulenburgs Angabe „ziemlich refraktär". De Moor musste zur Bekämpfung der chronischen Manie höhere Dosen heranziehen, während bei akuter Manie keine zuverlässige Wirkung zu erzielen war.

Ebenfalls „ziemlich refraktär" verhielten sich nach Eulenburg diejenigen Kranken, bei denen die Schlaflosigkeit durch heftige Schmerzen verschiedener Art (Neuralgieen, lancinierende Schmerzen bei Tabes u. s. w.) bedingt war. Diese Behauptung wird in vollem Umfange bestätigt von Benedict (l. c. S. 407): „Bei stärkeren Schmerzen neuralgischen Charakters ist Hedonal bloss mit Antineuralgicis kombiniert wirksam; bei von inneren Organen ausgelösten Schmerzen, hauptsächlich entzündlichen Ursprungs, wendet man sich — wenn man keine prinzipiellen Bedenken trägt — am Besten gleich an die Morphinpräparate." Nur zwei Ausnahmefälle werden berichtet: einer von Benedict selbst, welcher bei Ulcus ventriculi mit sehr starken Gastralgieen durch 1 g Hedonal schon nach einer halben Stunde tiefen, die ganze Nacht hindurch anhaltenden Schlaf hervorrufen konnte; in dem anderen Falle von Schlaflosigkeit infolge ausstrahlender Schmerzen bei einer Patientin mit Mammacarcinom erzielte Neu längere Zeit hindurch mit 2,0 Hedonal erquickenden Schlaf. Auch nach Goldschmidt-Dittersdorf hat bei Leuten mit Neuralgieen Hedonal sich nicht bewährt.

Dieselben Autoren berichten, dass bei Asthmatikern Hedonal wirkungslos war.

Widersprechend sind die Berichte über die Wirksamkeit des Hedonals bei seniler Agrypnie. Den ungünstigen Urteilen von Schüller (l. c. S. 6: „Bei seniler Schlaflosigkeit war das Mittel keineswegs verlässlich") und von Benedict („bei seniler Demenz und Insomnie scheint es zu versagen") stehen ebensoviel günstige Urteile gegenüber: wie die von Ennen und insbesondere von Lenz (namentlich Aufregungszustände bei leichteren Formen des senilen Schwachsinnes gaben günstige Resultate). In der Mitte steht der Bericht von Nawratzki-Arndt: unter neun Fällen von Schlaflosigkeit auf Grund von seniler Geistesstörung nur in vier Fällen ein Erfolg.

Ähnlich verhält es sich mit der Schlaflosigkeit der Potatoren. Während Nawratzki-Arndt enthusiastisch melden: „Die besten Resultate erzielten wir mit dem Hedonal bei der Schlaflosigkeit der Trinker"; bemerkt Foerster ganz kühl: „einigemal zeigte sich das Mittel auch bei leichteren Fällen von Insomnie der Potatoren brauchbar."

Von 9 Hallucinanten mit Erregungszuständen sahen Nawratzki-Arndt nur in fünf Fällen nach Dosen von 2—3 g Hedonal „eine gewisse, wenngleich unsichere Wirkung". Nach Ennen leistete Hedonal in abendlichen Gaben von 1—2 g gute Dienste bei Schlaflosigkeit infolge von Hallucinationen; ja es wurde sogar von einzelnen Kranken, die über ihren Zustand ziemlich gute Auskunft zu geben wussten, sehr gelobt. Foerster erreichte mit die besten Erfolge bei häufiger Schlafstörung durch Hallucinationen bei ängstlich verwirrten und deprimierten Kranken.

Bei progressiver Paralyse ohne höhergradige Aufregungszustände konnte Raimann (l. c. S. 5—6) in 84% positiven Erfolg verzeichnen; dagegen Nawratzki-Arndt konnten nur bei 2 von 9 Paralytikern (also in 22%) überhaupt eine Wirkung konstatieren. Auch Goldmann (l. c. S. 5) rechnet manche Erregungszustände der Paralytiker zu dem Anwendungsgebiet des Hedonals. Bei mehreren Fällen beginnender Paralyse beobachtete Lenz deutliche Beeinflussung des Schlafes. Ennen und de Moor betonen, dass Steigerung der Dosis bei Paralytikern zur Herbeiführung von Ruhe und Schlaf erforderlich war.

Goldschmidt-Dittersdorf empfehlen Hedonal vor allen Dingen bei chronisch Kranken mit geringer Temperatursteigerung, z. B. den so häufig schlaflosen Phthisikern.

Übrigens ist nach Benedict auch ein wirklicher Status febrilis kein Hinderungsgrund für den Gebrauch des Hedonals.

De Moor endlich erachtet es als bedeutungsvoll, dass auch Herzkranke das Hedonal reaktionslos vertragen, da er bei 3 Patienten dieser Art nichts Nachteiliges beobachtete.

Zur bequemeren Vergleichung wollen wir in derselben sachlichen Reihenfolge über die Resultate unserer Beobachtungen be-

richten und nur da, wo von den bisherigen Angaben Abweichendes oder sie Ergänzendes zu melden ist, Einzelheiten anführen.

Die von uns gewählte Dosis betrug, auf Grund der Anweisungen von Nawratzki-Arndt, 2—3 g. Im allgemeinen erwiesen sich 2 g als ausreichend bei Frauen; bei Männern sind, wenn diese Dosis versagt, 3 g zu geben. In den 4 Fällen, wo 1 g Hedonal gegeben wurde, war keine genügende Wirkung zu verzeichnen. Das steht in völligem Einklang mit der Beobachtung, dass die Patienten, welche 2 g Hedonal bekamen, bei Empfang des zweiten Pulvers (eine Stunde nach dem ersten) gewöhnlich noch nicht fest schliefen, sondern leicht aus ihrem halbschlummerartigen Zustande zu erwecken waren. Nur einmal wurde die Dosis 4 g gebraucht (bei einem 46jährigen Knecht mit Caput obstipum). Über diese Dosis wurde nicht hinausgegangen.

Als zweckmässigste Darreichungsform wurde diejenige in Oblaten erprobt. Die Darreichung in alkoholischer Lösung wurde überhaupt nicht probiert, ebensowenig wie die per clysma. Zunächst wurde vielmehr das Hedonal als trockenes Pulver mit einem Schluck Wasser hinterher verabreicht, einmal auch gelegentlich in warmer Milch und 8mal in einem Glas kalten Wassers. Aber die Klagen der meisten Patienten über den schlechten Geschmack des Mittels veranlassten sehr bald die Wahl der oben genannten Methode. Und zwar klagten sämtliche 8 Patientinnen, welche Hedonal in kaltem Wasser einnehmen mussten, einstimmig (obwohl sie nicht auf demselben Krankensaale lagen) über den schlechten Geschmack. Namentlich auffällig war aber der Abscheu, den eine Stationsschwester vor dem neuen Schlafmittel bekommen hatte, nachdem sie „Hedonal in warmer Milch" gekostet hatte. Nur einer von den Kranken, welche Hedonal als trockenes Pulver eingenommen hatten, war gegen den Geschmack desselben indolent. Übrigens war ein Unterschied in der Geschmacksempfindlichkeit der männlichen und weiblichen Kranken hierbei nicht zu konstatieren. Besonders charakteristisch war das Verhalten eines 59jährigen Handarbeiters mit Pleuritis: das erste Mal gab er an, der unangenehme Geschmack sei nach dem Wassertrinken bald vergangen; beim zweiten Mal war er aber sehr erbost, weil das Mittel gar zu schlecht schmeckte und er Aufstossen davon bekommen hätte, und wollte es nicht wieder nehmen.

Da die Kranken in der hiesigen Klinik ihr Abendbrot um 6 Uhr erhalten, wurde als Zeitpunkt zur Darreichung des Schlafmittels 8 Uhr (also etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden nach Beendigung der Abendmahlzeit) festgesetzt. Und zwar bekamen die Kranken, denen 2 g Hedonal verordnet waren, um 8 Uhr 1 g; diejenigen aber, denen 3 g Hedonal verordnet waren, um dieselbe Zeit 2 g. Eine Stunde später bekamen die ersten das zweite g und die letzten das dritte g. Der Zweck dieser Anordnung war, die schlafmachende Wirkung der 1 g und 2 g Dosen innerhalb der ersten Stunde vergleichen zu können. In diesem Punkte waren wir natürlich ganz allein auf die Beobachtungen des Wartepersonals angewiesen. Nebenbei war jene Anordnung auch nicht unzweckmässig, insofern mehr als

2 g eines Pulvers in Oblaten (jedes g in einer Oblate) zu schlucken auf einmal einem Patienten etwas viel zugemutet wäre.

Auf Grund unserer im folgenden noch eingehender zu besprechenden Versuche über die Wirksamkeit des Hedonals am Tage, können wir die Notwendigkeit günstiger äusserer Momente zum Zustandekommen eines mehrere Stunden dauernden ununterbrochenen Hedonalschlafes nur bestätigen.

Ein dem Eintritt des eigentlichen Schlafes voraufgehendes Excitationsstadium kam auch bei unseren Kranken nicht zur Beobachtung. Der einzige Fall, welcher hierher gerechnet werden könnte, ist leider wegen der mangelhaften Beschreibung des Wartepersonals weder nach seiner Art noch in seiner Deutung ganz klar. Gegen Anfang unserer Beobachtungen hatte nämlich eine für ihr Alter gut konservierte 62jährige Arbeiterfrau mit [beginnender Altersdemenz und] Mitralfehler (mässige Oedeme der unteren Extremitäten, gerade noch nachweisbarer Ascites, Arteriosklerose und vielleicht etwas Altersemphysem) 3 g Hedonal bekommen. Am nächsten Morgen wurde berichtet, die Patientin hätte ungefähr 2 Stunden nach Einnahme des dritten g (genauere Zeitangabe war nicht zu erhalten) das Bett verlassen (wohl um das im Nebenraum befindliche Closet aufzusuchen), dabei einigen Lärm vollführt, ihre Saalgenossinnen aus dem Schlafe geweckt und zuguterletzt sowohl sich als auch ihre ganze Bettwäsche über und über mit Kot besudelt (sodass ein sofortiger Wechsel der gesamten Wäsche notwendig war). Ob es sich hierbei wirklich um einen Aufregungszustand gehandelt oder ob die Kranke in einem gewissen Zustande von Benommenheit von der Explosion des Darminhaltes überrascht wurde und hierdurch in Verwirrung geriet, wage ich nicht zu entscheiden, da ich nicht Augenzeuge war. Das Verlassen des Bettes, welches doch wohl mit dem Stuhldrang in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden darf, spricht für ein nicht gänzliches Erloschensein der Denkthätigkeit; und dies passt nicht recht zu einem benommenen Zustande. Ausdrücklich bemerkt werden muss, dass bei der Patientin, die noch wiederholt Hedonal bekommen hat, weder nach 1 g noch nach 2 g auch nur die geringsten ähnlichen Erscheinungen jemals wieder vorgekommen sind. So wäre die zweite Deutung eines zufälligen Vorkommnisses doch nicht unmöglich. Bei dem sonstigen Fehlen von Darmerscheinungen sowohl bei unseren als auch bei den Kranken der übrigen Referenten ist wohl Hedonal auch insoweit als schuldlos an jenem nächtlichen ruhestörenden Ereignis anzusehen.

Über einen etwaigen Einfluss der Darreichungsform des Hedonals auf die Schnelligkeit des Schlafeintrittes ist bei unserer fast ausschliesslichen Anwendung der Darreichung in Oblaten natürlich nichts zu berichten.

Die Zeitdauer bis zum Eintritt festen Schlafes betrug nach 2 g Hedonal etwa $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde; 5mal wurde als frühester Zeitpunkt $^1/_4$ Stunde genannt. Nach 1 g Hedonal trat zwar auch meist innerhalb einer halben Stunde Müdigkeitsgefühl und Schlaf ein; der Schlaf war aber, wie schon erwähnt, mehr ein Halbschlaf;

(die Patienten hörten z. B., wenn jemand vom Wartepersonal in den Krankensaal hereinkam).

Um die subjectiven Begleiterscheinungen der Hedonalwirkung nach dem Vorbilde Raimann's (aber zu einer für den Eintritt dieser Wirkung günstigeren Zeit als unmittelbar nach dem Mittagbrot) zu studieren, unternahm Verfasser dieser Arbeit gleichzeitig mit einem Kontrollversuch seiner Mutter einen Selbstversuch: etwa $1^1/_2$ Stunden vor der gewohnten Zeit des Schlafengehens nahm jeder der beiden 1 g Hedonal in Oblate.

Versuch I (Mutter):	Versuch II (Verfasser):
5 Minuten vor ½ 10 Uhr Abends:	
Pulsfrequenz: 70 pro Minute	Pulsfrequenz: 75 pro Minute
½ 10 Uhr Abends:	
Einnahme von je 1 g Hedonal in Oblate.	
5 Minuten nach ½ 10 Uhr: Klage über schlechten Nachgeschmack (die Oblate war nicht völlig geschlossen gewesen, sodass ein Teil des Hedonalpulvers auf den Zungengrund gelangt war). Behauptung, ein ganzes Drogengeschäft in der Kehle zu haben. Erst recht Gefühl von Munterkeit. Verschwundensein von vorher vorhanden gewesenen geringen Schmerzen in den Beinen. Brennen in der Speiseröhre bis in den Magen herunter. Aufstossen. Lebhaftes Brennen im Magen.	5 Minuten nach ½ 10 Uhr: Aufstossen.
8 Minuten nach ½ 10 Uhr: Gähnen. Aufstossen.	8 Minuten nach ½ 10 Uhr: Gähnen. Eigentümliches leichtes Brennen und Wärmegefühl im Schlunde. Gähnen.
2 Minuten vor ¾ 10 Uhr: Gähnen.	
¾ 10 Uhr: Gähnen. Brennen in der Kehle.	
5 Minuten nach ¾ 10 Uhr: 7maliges Gähnen.	5 Minuten nach ¾ 10 Uhr: Gähnen. Brennen im Schlunde. 5maliges Gähnen.
	7 Minuten nach ¾ 10 Uhr: Leichtes Gefühl von Schwerwerden der Augenlider. Brennen in der Speiseröhre. 2 maliges Gähnen. Aufstossen. Brennen und Wärmegefühl im Schlunde.
5 Minuten vor 10 Uhr: Verzehren von zwei Birnen, um den ekelhaften Nachgeschmack los zu werden.	5 Minuten vor 10 Uhr: Stärkeres Gefühl von Schwerwerden der Augenlider. Vermehrung d. Sekretion der Thränenflüssigkeit. Leichtes Brennen in den Augenwinkeln.

10 Uhr Abends:

Pulsfrequenz: 72 pro Minute Zu-Bett-gehen.	Pulsfrequenz: 79 pro Minute Brennen im Magen. Aufstossen. Gähnen.
3 Minuten nach 1/4 11 Uhr: Undeutliche Antwort auf die Frage, ob man schon schläft.	3 Minuten nach 1/4 11 Uhr: Brennen und Wärmegefühl im Schlunde. Gähnen.
	7 Minuten nach 1/4 11 Uhr: Keine Erschwerung der Zeitungslektüre.
	3 Minuten vor 1/2 11 Uhr: Müdigkeitsgefühl.
	3 Minuten nach 1/2 11 Uhr: Vermehrtes Müdigkeitsgefühl. Leichte Nackensteifigkeit.
	6 Minuten nach 1/2 11 Uhr: Unfähigkeit, trotz wiederholten Versuches, die Pulsfrequenz genau festzustellen: wegen häufigen Sich-verzählens.
	3/4 11 Uhr: Zu-Bett-gehen.

Bei dem Verfasser trat fast momentan nach dem Zu-Bettgehen ein die ganze Nacht währender ununterbrochener ruhiger und fester Schlaf ein. Das ist aber in der Regel bei ihm der Fall, wie er sich denn überhaupt eines sehr gesunden und festen Schlafes erfreut: so dass daraus keine Schlüsse auf die Hedonalwirkung zu ziehen sind. Weder bei ihm noch bei der Kontrollversuchsperson war eine Verlängerung der gewöhnlichen Schlafdauer oder eine Steigerung der Diurese zu konstatieren. Übrigens sei ausdrücklich bemerkt, dass die Versuchsperson I nur davon unterrichtet war, dass Hedonal ein Schlafmittel sei; und dass nur die unmittelbaren Äusserungen der augenblicklichen Empfindungen aufgezeichnet wurden ohne irgendwelche Zuthat oder Ausschmückung.

Übereinstimmend in beiden Versuchen sowie mit den Beobachtungen Raimanns in dem entsprechenden Selbstversuch mit 1 g Hedonal ist das wiederholte Gähnen. Im Gegensatz zu Raimanns Selbstbeobachtung: „Aufstossen, irgend ein Nachgeschmack trat nie ein;“ bemerke man das alsbald bei beiden Versuchspersonen eingetretene Aufstossen (wie bei dem oben erwähnten Pleuritiker), ferner bei Versuchsperson I (wohl infolge unmittelbarer Berührung des Hedonalpulvers mit den Geschmackspapillen) den unangenehmen Nachgeschmack von mehr als viertelstündiger Dauer. Die Darreichung in gut geschlossener Oblate (bei Versuchsperson II) hatte einen derartigen Nachgeschmack nicht zur Folge. Überrascht war Verfasser wiederholt, als er die von verschiedenen Patienten angegebenen subjektiven Empfindungen zu Hause mit den an sich selbst beobachteten verglich und sie mit diesen übereinstimmend fand. Häufiger genannte Symptome waren: Aufstossen, Kratzen im Halse, Wärmegefühl im Magen; selten Nachgeschmack (wohl nur bei mangelhaftem Verschluss der Oblate). Sonst noch beachtenswert sind: die geringe Steigerung der Pulsfrequenz bei beiden Personen;

bei Versuchsperson I das sofortige Auftreten von Brennen in Speiseröhre und Magen (wahrscheinlich wiederum infolge unmittelbarer Berührung mit einem Teil des Hedonalpulvers), dagegen bei Versuchsperson II erst eine Viertelstunde später Brennen in der Speiseröhre und beinahe noch 10 Minuten später erst Brennen im Magen (letzteres wahrscheinlich, weil nun erst das Hedonal so weit im Magensaft gelöst worden, dass es eine Reizwirkung auf die Magenschleimhaut ausüben konnte); endlich bei Versuchsperson II das Erscheinen von wirklichem Müdigkeitsgefühl fast eine volle Stunde nach Einnahme des Hedonals, dann aber seine auffällig rasche Zunahme binnen 10 Minuten bis zur ausgesprochenen Schläfrigkeit.

Die Ergänzung zu diesen beiden Einzelversuchen bilden zwei Versuchsreihen zur Erforschung der Wirksamkeit des Hedonals am Tage. Ihnen voraus ging eine Versuchsreihe mit Aethylurethan: die Vergleichung derselben mit der ersten der beiden vorher genannten Versuchsreihen sollte ein allgemeines Urteil ermöglichen über das Verhältnis des Hedonals zum Aethylurethan, dessen Ersatz zu sein Hedonal beansprucht. Über dieses Verhältnis hat sich von sämtlichen Referenten nur Eulenburg geäussert: Hedonal ist ein „verbessertes", d. h. verstärktes, in dreifach kleinerer Dosis wirksames Urethan. Hiernach war anzunehmen, dass bei Verabreichung gleich grosser Dosen von beiden Mitteln Hedonal, wenn auch nicht eine dreifach stärkere, so doch wenigstens eine merkbar stärkere Wirkung als Aethylurethan hervorrufen werde.

Die Versuchsanordnung war folgende: 8 weibliche erwachsene Personen bekamen im Oktober eines Nachmittags um 3 Uhr je 1 g Aethylurethan in Oblate. Am übernächsten Morgen um 8 Uhr bekamen dieselben je 1 g Hedonal in Oblate.

Die Resultate beider Versuchsreihen fielen vollständig negativ aus: es trat nirgends auch nur eine Anwandlung, geschweige denn ein ausgesprochenes Gefühl von Müdigkeit, oder gar Schläfrigkeit auf. Ein Übergewicht der Hedonal- über die Urethan-Wirkung war nicht erkennbar. Später nahmen dieselben Personen, nachdem ich an mir selbst die Unschädlichkeit von 3 g Hedonal erprobt hatte, 2—3 g.

Fall I.

In der vorhergehenden Nacht guter Schlaf. Früh ganz munter aufgestanden. Um 8 Uhr 2 g Hedonal in einem Glas kalten Wassers. Sehr schlechter Geschmack, welcher aber bald verging. Nach ca. 20 Minuten leichtes Schwindelgefühl: beim Hinausgehen aus dem Zimmer fiel sie gegen die Thür. Sie dachte, sie hätte ein falsches Pulver bekommen. Sie zog sich aus, legte sich ins Bett und verfiel bald in einen festen Schlaf. Zum Frühstück (um $^1/_2$10 Uhr) musste sie geweckt werden. Beim Aufwachen noch etwas Schwindelgefühl. Aufstossen. Widerwille gegen die sonst gern gegessene Biersuppe. Verzehren nur des Butterbrotes. Dann wieder etwas Schlaf, aber nur Halbschlaf (sie merkte, wenn jemand ins Zimmer hereinkam). Um $^1/_2$11 Uhr war sie munter und antwortete klar. Bis zum Mittagbrot (um 12 Uhr) will sie noch müde gewesen sein, aber nicht

mehr geschlafen haben. Nach dem Essen kein Mittagsschlaf (während sonst ca. einstündiger Schlaf). Nachmittags wieder aufgestanden, gar nicht mehr müde. Keine Kopfschmerzen, kein Schwindelgefühl. Keine Neigung, das Mittel nochmals einzunehmen.

Fall II.

Gute Nachtruhe. Früh ganz munter aufgestanden. Um 8 Uhr 3 g Hedonal in kaltem Wasser. Schlechter Geschmack, bald vergangen. $^1/_4$ Stunde nach dem Einnehmen etwas Schwindelgefühl. Verschwundensein dieses Gefühls nach einer Stunde. Keine Rückkehr desselben. Sie hat den ganzen Tag über gearbeitet, überhaupt nicht gelegen. Kein Müdigkeitsgefühl während des ganzen Tages.

Fall III.

Völlig ausgeschlafen. Um 8 Uhr 3 g Hedonal in kaltem Wasser. Sehr schlechter Geschmack. Aber kein Nachgeschmack, kein Aufstossen. Etwa nach $^1/_2$ Stunde Schwindelgefühl. Keine Kopfschmerzen. Kein Erbrechen. Vor und nach dem Frühstück etwas Schlaf. Gegen 11 Uhr etwas benommen und duselig. Nachmittags kein Schlaf.

Fall IV.

Völlig ausgeruht. Um 8 Uhr 2 g Hedonal in kaltem Wasser. Schlechter Geschmack. Bald nach der Einnahme des Mittels Schwindelgefühl. Geringe Müdigkeit. Zwischen 10 und 11 Uhr etwas Schlaf. Gegen 11 Uhr munter und klar. Keine Kopfschmerzen. Kein Erbrechen. Auch sonst keine Beschwerden.

Fall V.

Schlechte Nachtruhe: vor Mitternacht gar kein Schlaf, nach Mitternacht nur mit Unterbrechungen Schlaf. Früh um 8 Uhr 3 g Hedonal. Schlechter Geschmack, bald vergangen. Angeblich schon nach 5 Minuten Schwindelgefühl, aber gar keine Müdigkeit. Andauern des Schwindelgefühls bis Mittag, dann ist es vorübergegangen. Zwischen 11 und 12 Uhr Hinzutreten von Kopfschmerzen, welche nach einiger Zeit wieder vergingen. Kein Aufstossen, kein Erbrechen. Nachmittags kein Müdigkeitsgefühl.

Fall VI.

Gute Nachtruhe. Um 8 Uhr 3 g Hedonal in kaltem Wasser. Schlechter Geschmack, bald vergangen. Bald nach Einnahme des Mittels Schwindelgefühl, dann Müdigkeit. Kein Schlaf während des ganzen Vormittags. Um $10^1/_2$ Uhr ist sie stark benommen, schläfrig und unklar. Kein Aufstossen, kein Erbrechen. Nachmittags weder Müdigkeit noch Schlaf.

Fall VII.

Völlig ausgeschlafen. Um 8 Uhr 2 g Hedonal in kaltem Wasser. Sehr schlechter Geschmack, ziemlich bald vorübergegangen. $^1/_1$ Stunde nach Einnahme des Mittels Schwindelgefühl, welches gegen 11 Uhr noch nicht verschwunden war. Kein Aufstossen.

Kein Erbrechen. Keine Kopfschmerzen. Sie will vormittags etwas geschlafen haben: wie lange, weiss sie nicht. Um $^1/_2$11 Uhr ist sie munter und klar. Nachmittags weder Müdigkeit noch Schlaf.

Fall VIII.

Völlig ausgeschlafen. Um 8 Uhr 2 g Hedonal in kaltem Wasser. Schlechter Geschmack. Nach ca. $^1/_2$ Stunde Schwindelgefühl. Kein Aufstossen. Kein Erbrechen. Leichte Kopfschmerzen. Nach 1 Stunde Schlaf. Zum Frühstück (um $^1/_2$10 Uhr) musste sie geweckt werden. Nachher noch Müdigkeit, aber kein Schlaf. Gegen $^1/_2$11 Uhr munter und ziemlich klar.

Pulsfrequenz:

Vor der Einnahme des Hedonals:	80	Schläge
$2^1/_2$ Stunden nach „ „ „	82	pro
$10^1/_2$ „ „ „ „ „	79	Minute.

Wertvoll für die Beurteilung der beginnenden Hedonalwirkung bei Tage sind die Angaben von Fall I und II. Hiernach kündigte sich der Eintritt der Wirkung fast zu derselben Zeit durch Schwindelgefühl an. Fall I illustriert nun den Einfluss günstiger äusserer Umstände (ruhige Bettlage) auf das Zustandekommen von Schlaf nach Hedonal; während Fall II (in Übereinstimmung mit Raimanns Selbstversuch mit 2 g Hedonal) die schlafverscheuchende Macht eifriger Arbeit darthut. Eine überwältigende Kraft besitzt demnach Hedonal anscheinend nicht. Dies wird auch durch die übrigen sechs Fälle bewiesen: hier trat nur in Fall VIII so fester Schlaf ein, dass die betr. Person zum Frühstück geweckt werden musste; in Fall V und VI überhaupt kein Schlaf (trotzdem in Fall V eine schlechte Nachtruhe vorausgegangen war); in den übrigen drei Fällen unbestimmt langer (richtiger: kurzer) Schlaf. Über den Vormittag hinaus erstreckte sich in keinem einzigen Falle die Hedonalwirkung.

Das als subjektives Frühsymptom der Hedonalwirkung in sämtlichen acht Fällen konstant aufgetretene Schwindelgefühl könnte als Reaktion des nicht-schlafbedürftigen Organismus auf die hypnotische Einwirkung erklärt werden. Dagegen spricht aber Fall V, wo nach der schlechten Nachtruhe der Organismus recht wohl schlafbedürftig war: trotzdem trat keine Müdigkeit, geschweige denn Schlaf, sondern nur Schwindelgefühl auf. Wie dem aber auch sein mag, betont werden muss, dass bei den an Schlaflosigkeit leidenden, also schlafbedürftigen Kranken dieses Symptom, bei Darreichung des Schlafmittels am Abend, niemals beobachtet wurde.

Auffällig ist noch, dass von den vier Fällen, welche 3 g Hedonal bekommen hatten (II, III, V, VI), nur in einem Fall (III) wirklicher Schlaf eintrat; während in den anderen vier Fällen nach 2 g Hedonal jedesmal Schlaf eintrat.

Kehren wir wieder zurück zu den eigentlich therapeutischen Erfolgen des Hedonals, so beträgt nach unseren Beobachtungen die mittlere Dauer des Hedonalschlafes 4 — 7,5 Stunden. Die Durchschnittsstundenzahl (D) ist also gleich 5,75.

Was das Verhältnis der Dosierung zur Dauer des Hedonalschlafes betrifft, so können wir den ersten Teil der Raimann'schen These: „Steigerung der Dosis vermehrt in der Regel die Sicherheit des Eintrittes von Schlaf; seine Dauer steigt indessen nicht proportional der Menge des eingeführten Hedonal" auf Grund eigener Beobachtungen bestätigen. Über den zweiten Teil der These ziehen wir es vor noch kein Urteil abzugeben, obgleich wir uns der Annahme ihrer Richtigkeit zuneigen. In dem einzigen Falle, wo 4 g Hedonal (einem Knecht mit Caput obstipum) gegeben wurden, ergab sich Folgendes:

I. Nacht: 3 g H. Schlaf: 6 Stunden (10—4 Uhr),
III. „ 3 „ „ „ 4 „ (11—3 „),
IV. „ 4 „ „ „ 6 „ ($^1/_2$10—$^1/_2$4 Uhr).

Nebenbei sei bemerkt: um ein Urteil über die Intensität der hypnotischen Wirkung des Hedonals zu gewinnen, wurde unter anderem auch besonders darauf geachtet, ob es im Stande sei, eine Verlängerung des Schlafes über die (im gesunden Zustande) gewohnte regelmässige Zeit des Frühaufstehens hinaus zu bewirken. Dies war einer der wenigen Fälle, wo (wenigstens das erste Mal) das Erwachen verzögert wurde, und zwar um eine halbe Stunde.

Der Hedonalschlaf selbst zeigte auch nach den Aussagen unserer Patienten in Art und Beschaffenheit keine auffallenden Abweichungen von dem gesunden normalen Schlafe. Er war ruhig, fest, meist traumlos, häufig einmal, höchstens zweimal unterbrochen.

Üble Nebenwirkungen ernsten Charakters kamen bei abendlicher Darreichung des Hedonals nicht vor. Das gelegentliche Aufstossen und leichte Sodbrennen können nicht als solche angesehen werden. Bei der von uns gewählten Darreichungsform (in Oblaten) wurde jeder üble Nachgeschmack vermieden. Puls- und Atmungsfrequenz während der nächtlichen Hedonalwirkung zu kontrollieren, waren wir nicht in der Lage. Am nächsten Morgen zeigten beide meist eine geringe Herabsetzung, ebenso wie die Morgentemperaturen, im Verhältnis zu den Werten des vorhergehenden Abends. Pathologische Bestandteile wurden im Urin niemals gefunden, insbesondere nicht im Urin desjenigen Kranken, welcher 4 g Hedonal bekommen hatte.

Auch uns sind einige Fälle begegnet, wo Hedonal unangenehme Nachwirkungen hinterliess. So klagte eine Patientin mit Pseudoleukämie (?) und äusserst hartnäckiger Schlaflosigkeit einmal nach 2 g Hedonal (allerdings nach einer vollständig schlaflosen Nacht) und einmal nach 3 g Hedonal (und fünfstündigem Schlaf) am nächsten Morgen über sonst nicht empfundenes Schwindelgefühl beim Aufrichten im Bette. Und ein Phthisiker wollte, weil er früh etwas Erbrechen, Kopfschmerzen, Benommensein und Schwitzen durchgemacht hatte, Hedonal nicht wieder einnehmen. Jedoch könnte dieser letzte Fall insofern angefochten werden, als es sich um einen launischen, Wartepersonal und Ärzte tyrannisierenden Morphinisten handelte; auch erweckt die Häufung der Symptome den Verdacht der Übertreibung. Zur richtigen Würdigung des ersten Falles aber ist zu bemerken: einerseits, dass Patientin sonst niemals nach

Hedonal Schwindel bekam: und andererseits, dass eine 76jährige Kranke mit Magencarcinom nach vierstündigem Schlaf infolge von 2 g Hedonal ausdrücklich erklärte, keine Vermehrung des auch sonst vorhandenen Schwindelgefühls zu verspüren.

Immerhin bleiben noch eine Anzahl einwandsfreier Fälle übrig, welche die Möglichkeit unangenehmer Nachwirkungen des Hedonals beweisen.

Fall I.

Bahnwärter, 60 J. Hemicranie, cerebrale Erkrankung Lues? Schlaflosigkeit infolge heftiger Kopfschmerzen, die, an der linken Schläfenseite beginnend, über die Stirn hin zur anderen Seite ziehen. Abends sind die Schmerzen fast immer vorhanden und am stärksten. Morgens setzen sie bisweilen aus. Phenacetin, Na bromat. ziemlich erfolglos. Nach Amylenhydrat 2—3 Stunden Schlaf. Abends 8 Uhr 3 g Hedonal in Oblate. Hiernach gar kein Schlaf. Keine Beeinflussung, eher Verstärkung der Kopfschmerzen gegen sonst.

Fall II.

Landwirt, 51 J. Fractura basis cranii. Jetzige Klagen: Schwindelgefühl, so lange er auf ist (im Bette nicht) und zeitweise auftretender Schmerz im Hinterkopfe. Dauer der früher gewohnten Schlafzeit: 6—7—8 Stunden. Abends 8 Uhr 3 g Hedonal in Oblate. Schlaf von 9—$^1/_2$2 Uhr. Dann kein Schlaf wieder, auch kein Halbschlaf. Verstärkung des Schwindelgefühls gegen sonst: sowohl im Bette als auch ausserhalb desselben.

Fall III.

Bergarbeiter, 43 J. Neurasthenie. Seit $^3/_4$ Jahr krank. Klage besonders über allgemeine Mattigkeit und Schwäche. Im letzten Halbjahr 4 Anfälle von Schwindel, die sich zur Bewusstlosigkeit gesteigert haben sollen. Potatorium negiert. Nach den Anfällen angeblich Zucken des Körpers und hierauf grosses Schwächegefühl. Atemnot beim Bergsteigen. Jetzige Hauptklagen: Kopfschmerzen, Schwindel. Früher sehr guter Schlaf: von 9—4 Uhr, auch nachmittags öfter eine Stunde. In letzter Zeit zunehmende Schlaflosigkeit. Na bromat. und Amylenhxdrat erfolglos. Um 8 Uhr abends 3 g Hedonal in Oblate. Schlafeintritt gegen $^1/_2$10 Uhr. Ca. 5 Stunden Schlaf, ohne Unterbrechung. Beim Aufwachen Gefühl, als wenn er leicht angetrunken wäre. Stärkeres Schwindelgefühl als sonst.

Fall IV.

Hüttenaufseher, 32 J. Hypertrophie des linken Ventrikels, chronische interstitielle Nephritis. In letzter Zeit häufigeres Erbrechen und Schlaflosigkeit. Dauer der früher gewohnten Schlafzeit: von 10—4 Uhr. Abends 8 Uhr 3 g Hedonal in Oblate. Von $^1/_2$10—3 Uhr fester Schlaf. Aufwachen mit ziemlich heftigen Kopfschmerzen, welche bis mittags $^1/_2$1 Uhr noch nicht verschwunden waren, trotz fleissigen Spazierengehens.

In diesen 4 Fällen hatte auch der Oberarzt der hiesigen medizinischen Klinik, Herr Dr. Winternitz, dessen Station die 4 Kranken angehörten, den Eindruck einer entschieden ungünstigen Wirkung des Hedonals. Endlich ist noch zu erwähnen, dass der 46jährige Knecht mit Caput obstipum, welcher 4 g Hedonal bekam, am nächsten Morgen über Kopfschmerzen zu klagen hatte.

Ein posthypnotischer Effekt des Hedonals machte sich bei unsern Kranken nicht bemerkbar.

Durch die obigen Fälle, die im Verhältnis zu den übrigen, ohne solche Folgen gebliebenen Fällen nur einen geringen Bruchteil bilden, kann aber die Unschädlichkeit des Hedonals in dem früher bezeichneten Sinne nicht erschüttert werden.

Eine Steigerung der Diurese wurde weder spontan noch auf Befragen von unsern Kranken angegeben. Die Schätzung auf Grund der Inspektion ergab ebenfalls keine auffällige Vermehrung der Harnmenge. Bei dem Pat., welcher 4 g Hedonal bekommen hatte, betrug die nächtliche Harnmenge 225 ccm.

Eine cumulierende Wirkung kommt auch nach unsern Erfahrungen dem Hedonal nicht zu.

Eine Angewöhnung an die 2 g Dosen kommt recht wohl vor, so dass man zu 3 g Dosen übergehen muss. Bei dem Knecht mit Caput obstipum (vgl. Seite 34) war schon beim zweitmaligen Gebrauch der 3 g Dosis ein beträchtliches Nachlassen der Hedonalwirkung bemerkbar, so dass erst durch 4 g wieder die Höhe der ersten 3 g Dosis-Wirkung erreicht wurde.

Verbraucht wurden bei den 28 an Schlaflosigkeit leidenden Kranken 130 g Hedonal in 58 Einzelgaben:

4 × 1 g	(4 ×	bei 2 Frauen)
37 × 2 g	(11 ×	„ 7 Männern,
	26 ×	„ 13 Frauen)
16 × 3 g	(9 ×	„ 8 Männern,
	6 ×	„ 7 Frauen)
1 × 4 g	(1 ×	„ 1 Mann).
53 g	bei	15 Männern,
77 g	„	13 Frauen.

Die Krankheitsformen, bei denen wegen Schlaflosigkeit Hedonal gegeben wurde, waren:

	Zahl der Fälle:
1. Phthise	7
2. Mitralfehler	4
3. Insufficientia cordis bei Adipositas universalis	1
4. Hypertrophie des linken Ventrikels bei Nephritis chronica interstitialis	1
5. Pleuritis	1
6. Gastrektasie	1
7. Magencarcinom	1
8. Ischias	1
9. Leukämie	1
10. Pseudoleukämie (?)	1

	Zahl der Fälle:
11. Myocarditis (?)	1
12. Caput obstipum	1
13. Fractura basis cranii	1
14. Polyneuritis postdiphtherica	1
15. Lähmung des linken Armes und Beines	1
16. Senile Agrypnie	1
17. Hemicranie, cerebrale Erkrankung. Lues?	1
18. Dementia paralytica incipiens	1
19. Neurasthenie	1

Die besten Erfolge waren zu verzeichnen bei Mitralfehlern (in 73 % der Fälle mehr als sechsstündiger Schlaf); demnächst bei den Phthisikern (in 55 % der Fälle fünf- bis sechsstündiger Schlaf), und zwar auch solchen mit abendlichen Temperatursteigerungen. Wo Hedonal bei Phthisikern versagte, beruhte dies meist auf dem Vorhandensein heftiger pleuritischer Schmerzen. Überhaupt liess Hedonal auch uns im Stich, wenn heftige Schmerzen die Ursache der Schlaflosigkeit waren: z. B. bei Ischias, Gastrektasie, auch mehrfach bei der Pat. mit Pseudoleukämie. Befriedigend waren die Erfolge bei Neurasthenie und beginnender Paralyse; unzureichend dagegen bei seniler Agrypnie mit Aufregungszuständen: hier konnte sich Hedonal mit Chloralhydrat nicht messen. Auch sonst hatten wir mehrfach Gelegenheit (z. B. bei der Pat. mit Pseudoleukämie), die stärkere hypnotische Wirkung des Chloralhydrat im Vergleich zum Hedonal festzustellen.

Nach alledem können wir unsere Beobachtungen kurz in folgende Sätze zusammenfassen:

I. Hedonal äussert auf den Menschen entschieden eine hypnotische Wirkung.

II. Die wirksame Dosis beträgt nicht, wie man auf Grund von Tierversuchen annehmen zu können glaubte, die Hälfte, sondern das Doppelte der Dosis von Chloralhydrat: 2—4 g.

III. Bei Frauen genügen im allgemeinen 2 g Hedonal; bei Männern ist nur beim Versagen dieser Dosis darüber hinauszugehen.

IV. Die zweckmässigste Darreichungsform ist die in Oblaten.

V. Der geeignetste Zeitpunkt zur Verabreichung ist $^1/_2$ Stunde vor dem Schlafengehen.

VI. Ein Excitationsstadium geht dem Eintritt des Hedonalschlafes nicht voraus.

VII. Bei schlaflosen Kranken mit Herzfehlern ist Hedonal in Dosen von 2 g anwendbar.

VIII. Bei schlaflosen Phthisikern, auch solchen mit hektischem Fieber, ist Hedonal gleichfalls nützlich; nur nicht in den Fällen, wo die Schlaflosigkeit durch heftige pleuritische Reizschmerzen verursacht ist.

IX. Bei Schlaflosigkeit infolge von Neurasthenie oder beginnender Paralyse ist Hedonal brauchbar.

X. Die bei Tieren beobachtete diuretische Wirkung des Hedonals fehlt beim Menschen gewöhnlich.

XI. Schmerzlindernde Eigenschaft besitzt Hedonal nicht.
XII. Unangenehme Nachwirkungen des Hedonals wie Kopfschmerzen, Schwindel treten zuweilen auf.

Stellen wir zum Schluss noch die Nachteile und die Vorzüge des Hedonals zusammen.

Nachteile des Hedonals:

1. teurer Preis
   (100,0 g Hedonal, Fabrikpreis: 11,50 Mk.
   100,0 g Urethan, „ 3,25 „
   Wenn Foerster sagt: „der Preis des Hedonals stellt sich zur Zeit nur unbedeutend höher als der des in der Dosierung annähernd gleichstehenden Trionals"; so ist nach unseren Ergebnissen die wirksame Hedonaldosis mehr wie doppelt so gross als die Trionaldosis, somit auch der Hedonalpreis entsprechend höher),
2. schlechter Geschmack,
3. begrenztes Anwendungsgebiet,
4. nicht gänzliches Freisein von unangenehmen Nachwirkungen,
5. Schwerlöslichkeit,
6. Untauglichkeit zur subcutanen Anwendung,
7. relativ kurze Dauer
8. kaum mehr als mittelmässige Intensität } der Hedonalwirkung,
9. Ergänzungsbedürftigkeit durch „tardiv wirkende" Schlafmittel wie Trional behufs Verstärkung seiner Wirkung,
10. ziemliche Höhe der Dosis efficax (2—3 g) in Anbetracht der Schwerlöslichkeit des Hedonals.

Vorzüge des Hedonals:

1. Geruchlosigkeit,
2. Fehlen gefährlicher Nebenwirkungen,
3. ziemliche Unschädlichkeit,
4. keine kumulierende Wirkung,
5. geringe Gefahr der Angewöhnung.

Unser Schlussurteil lautet: Hedonal erfüllt einen grossen Teil der Anforderungen, welche an das ideale Hypnoticum zu stellen sind, nicht. In der Praxis werden in erster Linie die Unsicherheit in der Wirkung, dann sein schlechter Geschmack sowie teurer Preis Hindernisse für seine allgemeinere Anwendung abgeben. Die Intensität seiner hypnotischen Wirkung ist nicht stark genug, um Trional, Sulfonal, Chloralhydrat und Amylenhydrat verdrängen zu können, namentlich für die Anstaltspraxis.

Es ist mir zum Schluss meiner Arbeit eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. v. Mering für die Anregung zu der Arbeit, für die Überweisung der Kranken und für die Durchsicht der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

(Die Seitenzahlen der Citate entsprechen den Seitenzahlen der Separatabdrücke, welche mir die Firma Bayer & Co., Elberfeld in der zuvorkommendsten Weise zur Verfügung stellte, wofür ich ihr an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche).

Benedict, H., Klinische Erfahrungen über das Hedonal. Therap. der Gegenwart. 1900, Nr. 9.

Claus et Crocq, Belgique médic. 1900, XIX, S. 597.

Dreser, Ueber ein Hypnoticum aus der Reihe der Urethane. 1899.

Ennen, Mitteilung über ein neues Schlafmittel Hedonal. Psychiatr. Wochenschrift. 1900, 18.

Eschle, Therap. Monatsheft. 1900, 10.

Eulenburg, Bemerkungen über „Hedonal". Deutsche med. Wochenschrift. 1900, 23.

Foerster, Ueber das Schlafmittel Hedonal. Psychiatr. Wochenschrift. 1900, 23.

Goldmann, Ueber ein neues Hypnoticum aus der Gruppe der Urethane, das Hedonal. Ber. d. Deutschen pharmac. Gesellschaft. 1900, 4.

Goldschmidt-Dittersdorf, Ueber Hedonal. Deutsche Medizinal-Zeitung XXI. Jahrgang, Nr. 91, S. 1075—76.

Jastrowitz, Ueber die Behandlung der Schlaflosigkeit. Deutsche med. Wochenschrift. 1889, 31, 32, 33, 34.

Lenz, Ueber das Hedonal, ein neues Schlafmittel aus der Urethangruppe. Wiener klinische Rundschau. 1900, 35.

Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel. 2. Aufl. 1893.

v. Mering, Ist das Trional ein brauchbares Hypnoticum und besitzt es Vorzüge vor dem Sulfonal. Therap. Monatsheft. Aug. 1896. Ueber Sulfonal. Ebenda. Juli 1887.

de Moor, Ueber ein neues Hypnoticum, das Hedonal. Allgem. medicin. Central-Zeitung. 1900, 31. Uebersetzung aus: La Belgique Medicale. 1900, 33.

Nawratzki-Arndt, Ueber das Hedonal. Therap. Monatsheft. Juli 1900.

Neu, Ueber Versuche mit Hedonal. Psychiatr. Wochenschrift. 1900, 18.

Raimann, Ueber Hedonal. Heilkunde 1900, Oktober.

RE^3 = Eulenburgs Realencyklopädie, 3. Aufl.

Schüller, Hedonal, ein Hypnoticum der Urethan-Gruppe. Wiener klin. Wochenschrift. 1900, 23.

Schuster, Ueber ein neues Schlafmittel aus der Gruppe der Urethane. Deutsche med. Wochenschrift. 1900, 23.

Th. M. = Therapeutische Monatshefte.

Wunderlich, Behandlung der nervösen Schlaflosigkeit. 1900.

Lebenslauf.

Wilhelm Hermann Sternberg wurde als der älteste Sohn des Missionars W. Sternberg und seiner Ehefrau, geb. Ansorge am 23. Juli 1871 zu Ghazepore in Ostindien geboren. Nach dem Tode seines Vaters (30. Juli 1874) kehrte seine Mutter mit ihm und seinem Bruder nach Deutschland zu ihren Eltern zurück. Hier, im Hause seines Grossvaters, des Pastors Ansorge zu Grieben in der Altmark, empfing er den ersten Unterricht.

Ostern 1881 kam er nach Seehausen in der Altmark auf das Gymnasium und besuchte die Quinta.

Ostern 1882 kam er nach Halle a. S. und besuchte die Lateinische Hauptschule.

Ostern 1889 bestand er die Abgangsprüfung und bezog ebendaselbst die Universität. Hier widmete er sich acht Semester dem Studium der Theologie.

Am 16. November 1893 bestand er die Prüfung pro licentia concionandi, im Juli 1895 das Examen pro ministerio.

Michaelis 1895 bezog er wiederum die Universität Halle, um sich dem Studium der Medizin zu widmen.

Am 3. August 1897 bestand er das Tentamen physicum.

Vom 20. August bis 20. November 1900 war es ihm vergönnt, in der Königl. Medizinischen Universitätsklinik unter Herrn Prof. Dr. Freiherr v. Mering thätig zu sein.

Die Staatsprüfung beendete er am 13. November 1900, das Rigorosum bestand er am 20. Februar 1901.

Seine Lehrer waren: Bernstein, v. Bramann, Braunschweig, Doebner, Eberth, Eisler, Fehling, Fränkel, Grenacher, Grunert, Haasler, Harnack, v. Herff, v. Hippel, Hitzig, Kraus, Kromayer, Leser, v. Mering, Pott, Reineboth, Roux, Seeligmüller, Volhard, Weber.

Allen diesen hochverehrten Herren Lehrern spricht Verfasser hierdurch seinen ehrerbietigsten Dank aus.